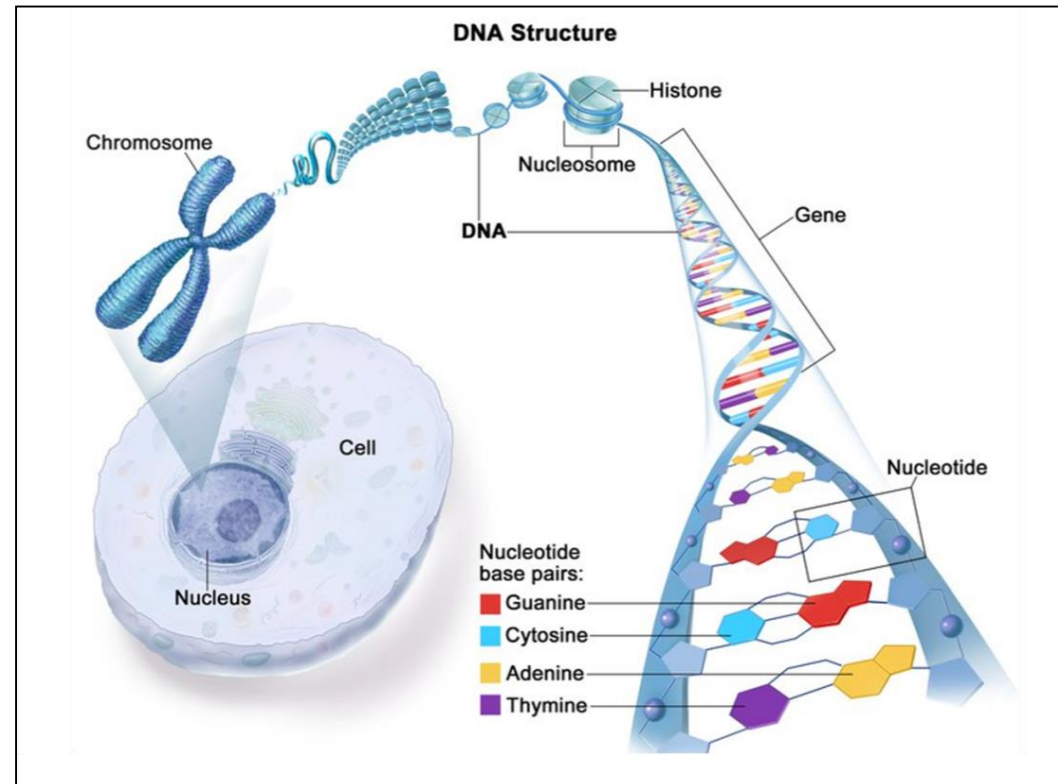


# DNA και χρωμοσώματα

Δομή & οργάνωση του ευκαρυωτικού χρωμοσώματος



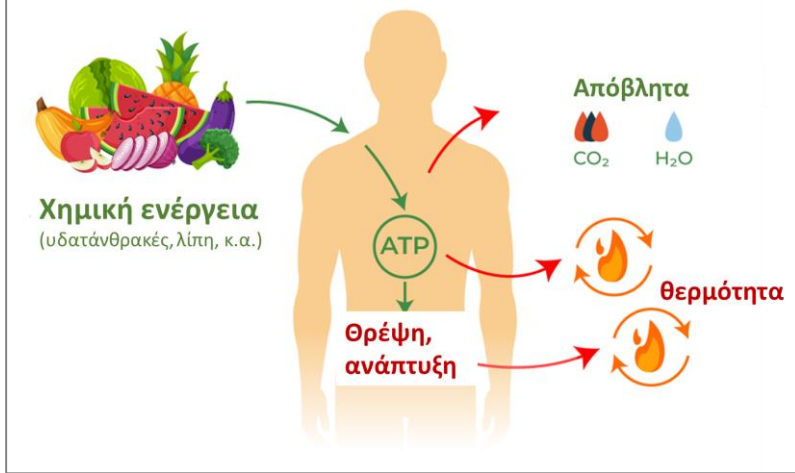
Εργαστήριο Γενικής Βιολογίας, Τμήμα Ιατρικής  
Διδάσκων: Ομοτ. Καθηγ. Νίκος Μοσχονάς  
n\_moschonas@med.upatras.gr

## ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ

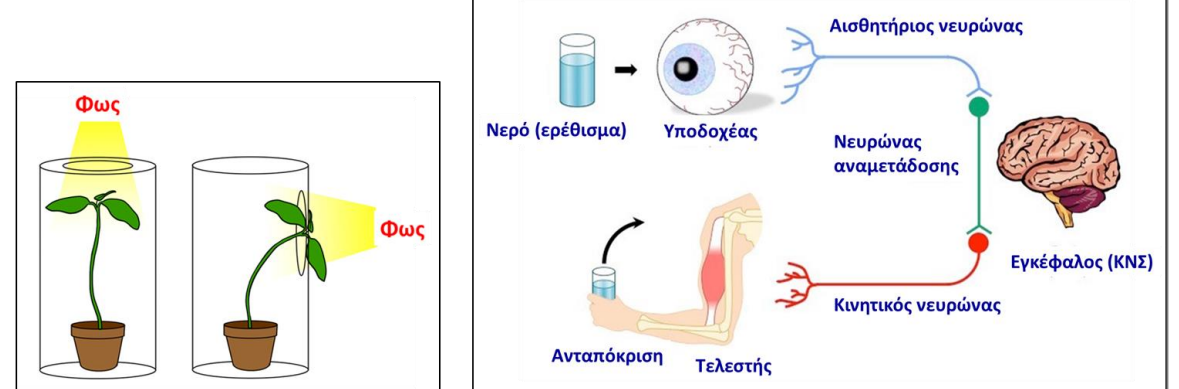
- DNA, το γενετικό υλικό και ο ρόλος του
  - Οι δεσμοί υδρογόνου και η σπουδαιότητα της συμπληρωματικότητας των βάσεων
  - Η φύση της γενετικής πληροφορίας και η υλοποίηση του περιεχομένου της
- 
- Τα χρωμοσώματα (μέγεθος, σχήμα, αριθμός)
  - Το γονιδίωμα (σχέση μεγέθους, αριθμού γονιδίων, πολυπλοκότητας)
  - Οργάνωση των χρωμοσωμάτων
  - Χρωματίνη: η δυναμική της κατάσταση και η ενεργότητα των γονιδίων

# Ποια είναι τα βασικά χαρακτηριστικά της ζωής;

## Μεταβολισμός

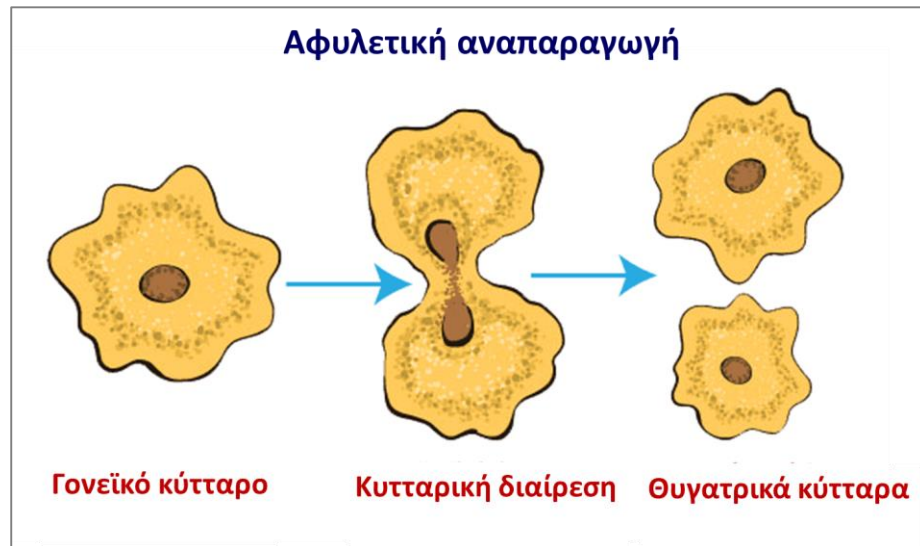


## Αντίδραση σε ερέθισμα

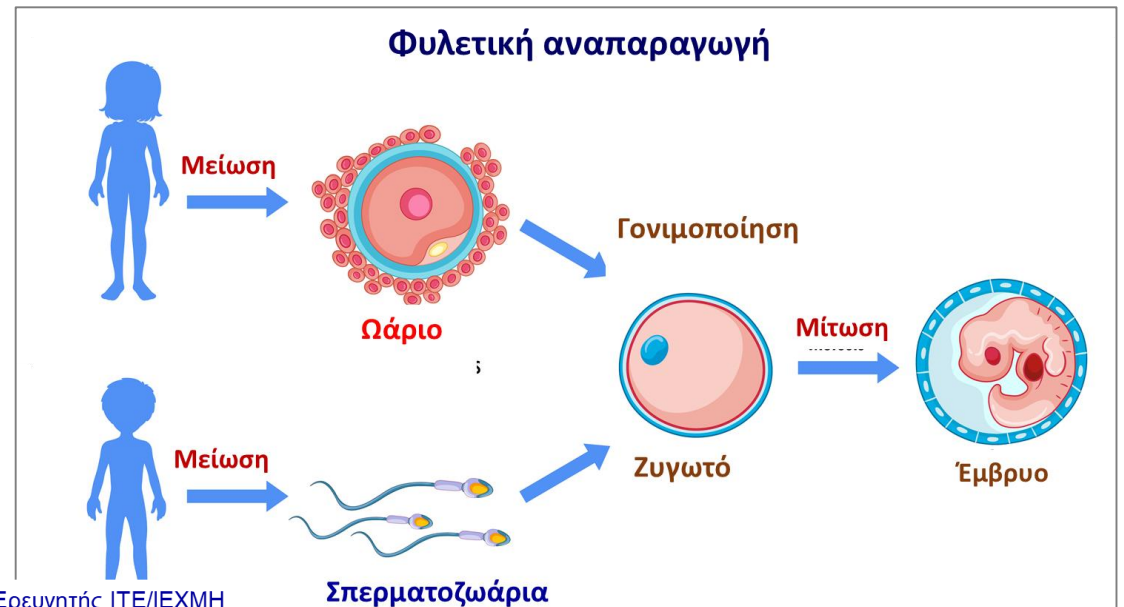


## Αναπαραγωγή

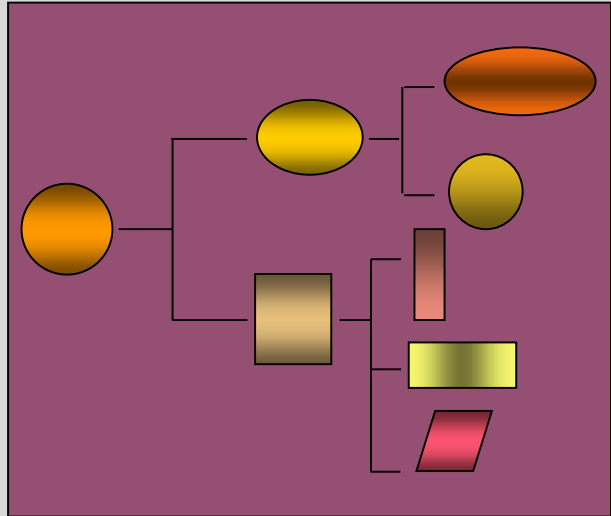
### Αφυλετική αναπαραγωγή



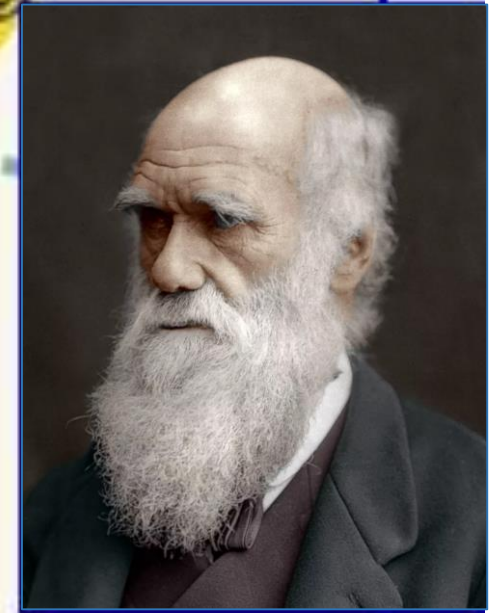
### Φυλετική αναπαραγωγή



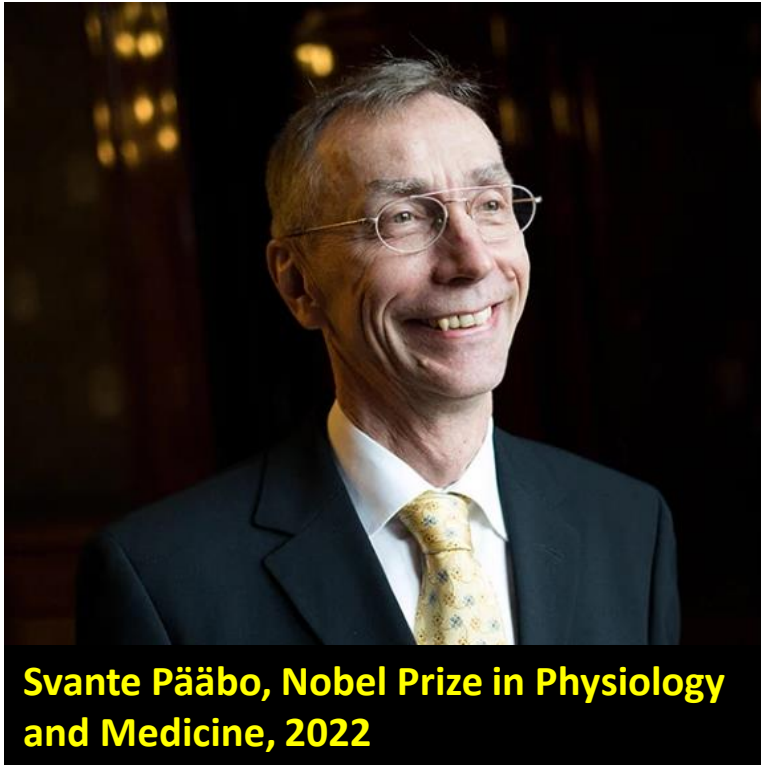
# Εξέλιξη



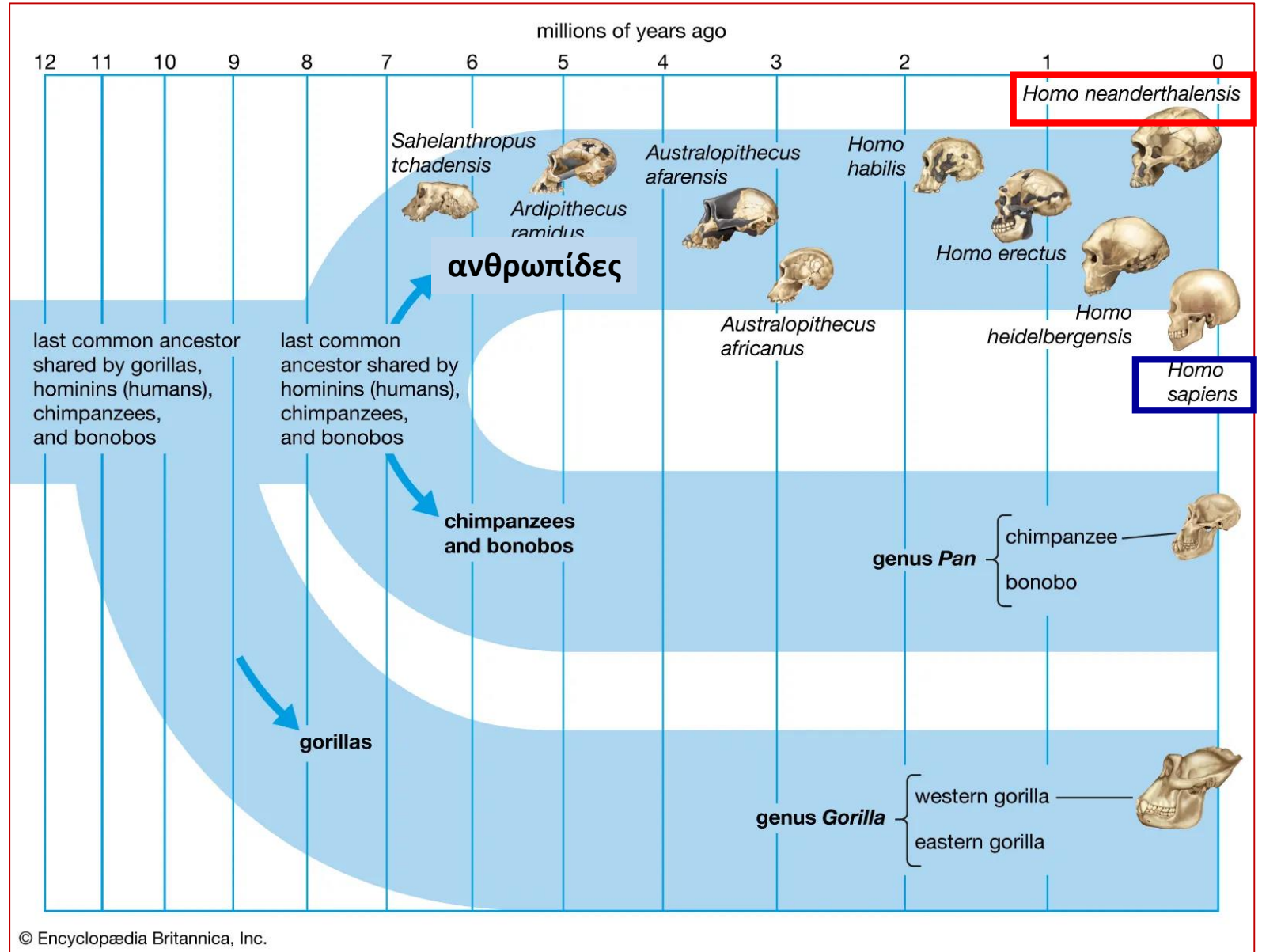
Εξέλιξη



Εξέλιξη: Διαδοχή γενεών με γενετικές τροποποιήσεις (Charles Darwin, 1809-1882)



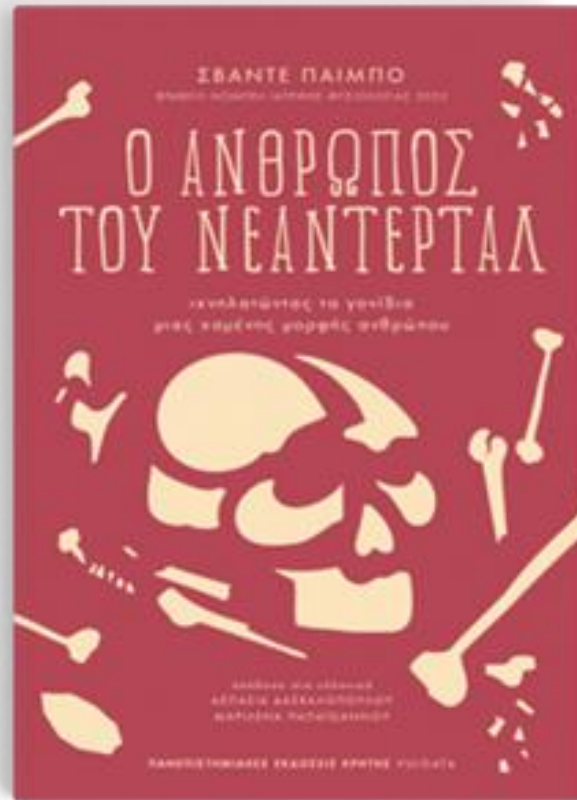
**Svante Pääbo** Στον Svante Pääbo απονεμήθηκε το βραβείο Νόμπελ Φυσιολογίας και Ιατρικής 2022, για τις ανακαλύψεις του σχετικά με τα γονιδιώματα των εξαφανισμένων ανθρωπιδών και την εξέλιξη του ανθρώπου. Ο SP έκανε εκπληκτικές ανακαλύψεις για την εξέλιξη χρησιμοποιώντας αρχαίο DNA. Το έργο του βοήθησε να γεννηθεί ο ανταγωνιστικός τομέας της παλαιογονιδιωμικής





ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΕΣ  
ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΡΗΤΗΣ

ΙΔΡΥΜΑ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑΣ

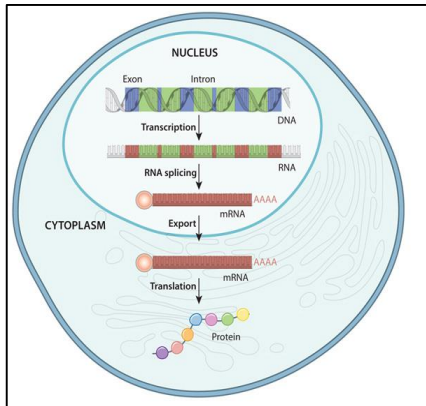


ΣΒΑΝΤΕ ΠΑΙΜΠΟ

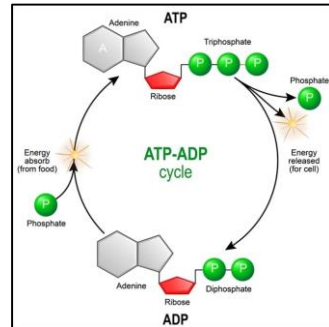
Ο ΑΝΘΡΩΠΟΣ ΤΟΥ ΝΕΑΝΤΕΡΤΑΛ

Ιχνηλατώντας τα γονίδια μιας χαμένης  
μορφής ανθρώπου

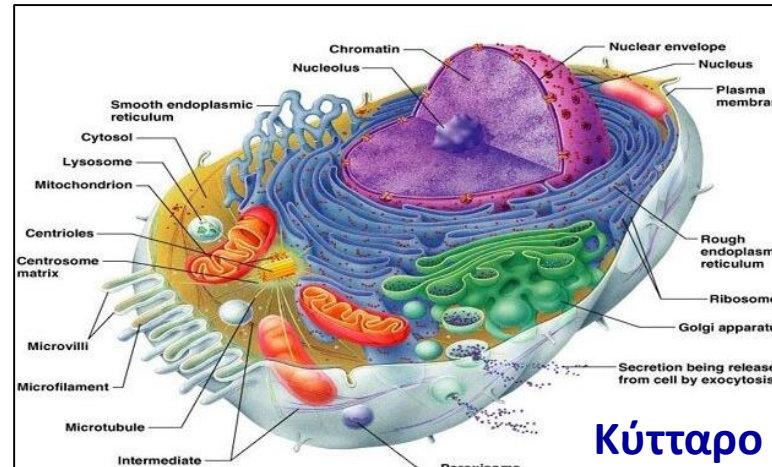
# Θεμελιώδεις ιδιότητες των οργανισμών: Οργανωμένη δομή & λειτουργία, αναπαραγωγή, ρύθμιση, αύξηση-ανάπτυξη-γήρανση



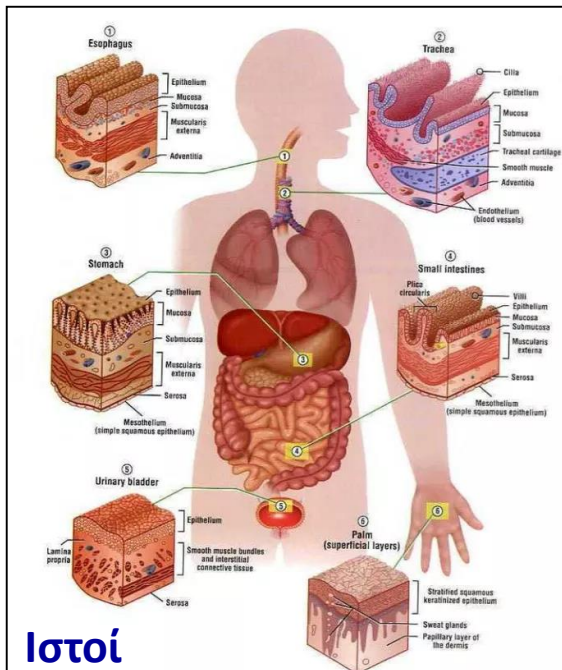
Ροή γενετικής πληροφορίας



Μεταβολισμός



Κύτταρο



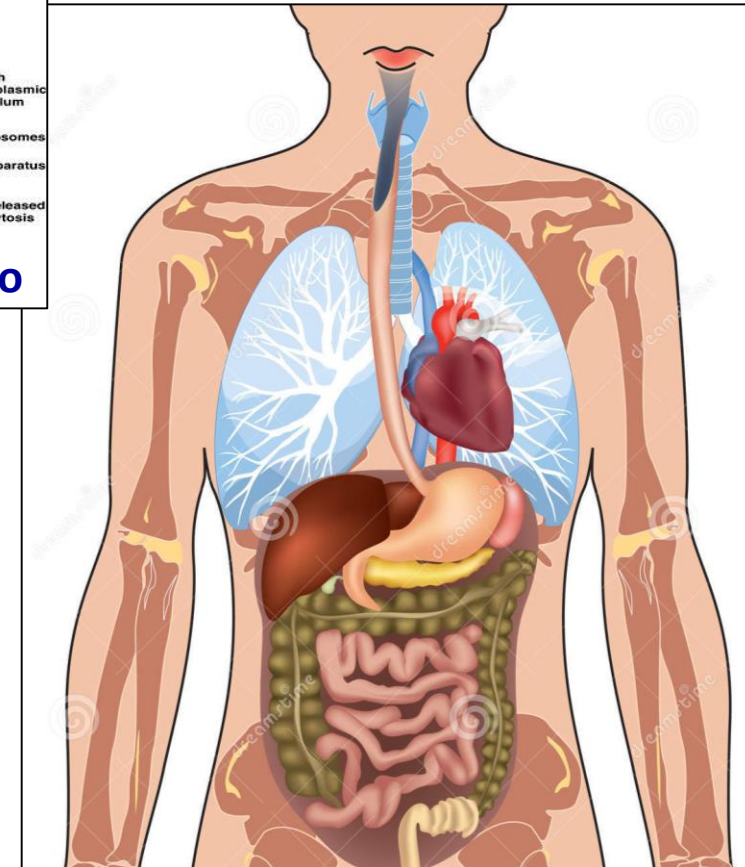
Ιστοί



Αναπαραγωγή



Αναπαραγωγή, ανάπτυξη & νόηση, γήρανση



Οργάνωση δομής και λειτουργία

## Ερωτήματα:

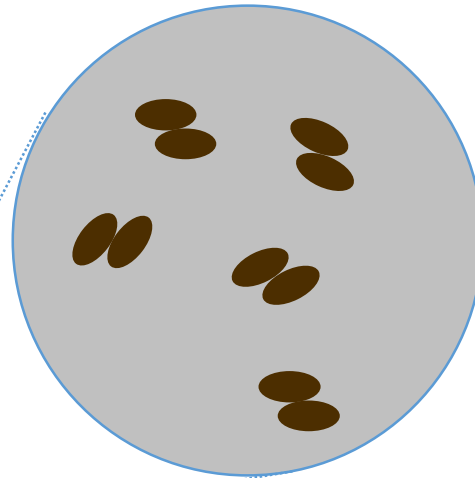
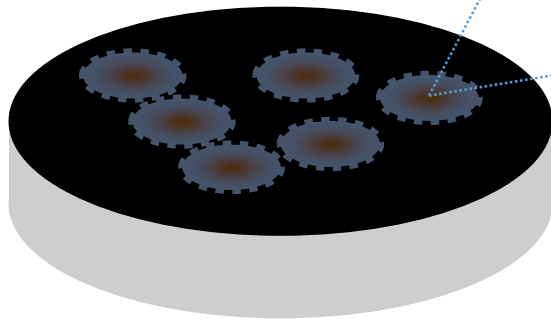
- Ποια είναι η συνεισφορά του γενετικού υλικού στις ιδιότητες της ζωής;
- Πως ξέρουμε ότι το DNA είναι το γενετικό υλικό;
- Τι είδους οδηγίες περιέχουν οι γενετικές πληροφορίες;
- Πώς είναι οργανωμένο στο κύτταρο το DNA;
- Η οργάνωσή του συμβάλλει στη λειτουργία του κυττάρου/οργανισμού;

## Πείραμα

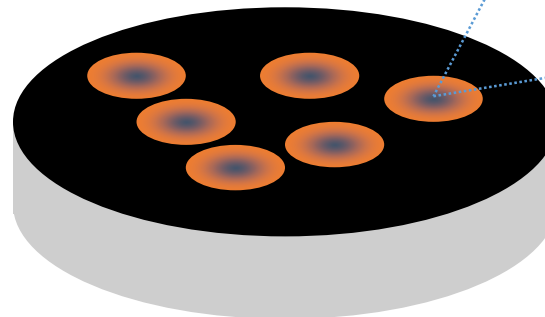


# Δύο στελέχη του βακτηρίου *Streptococcus pneumoniae*

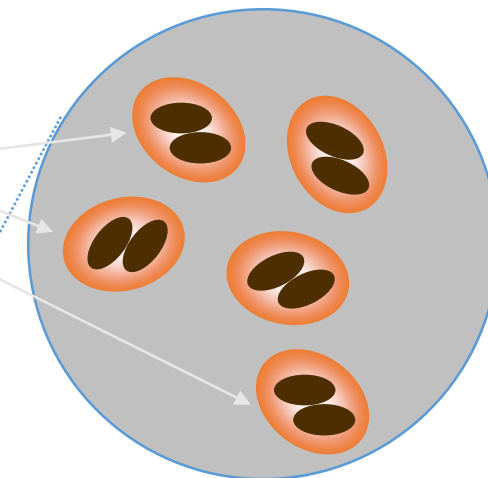
**Αδρό (Rough)** στέλεχος  
(μη παθογόνο)



**Λείο (Smooth)** στέλεχος  
(παθογόνο)

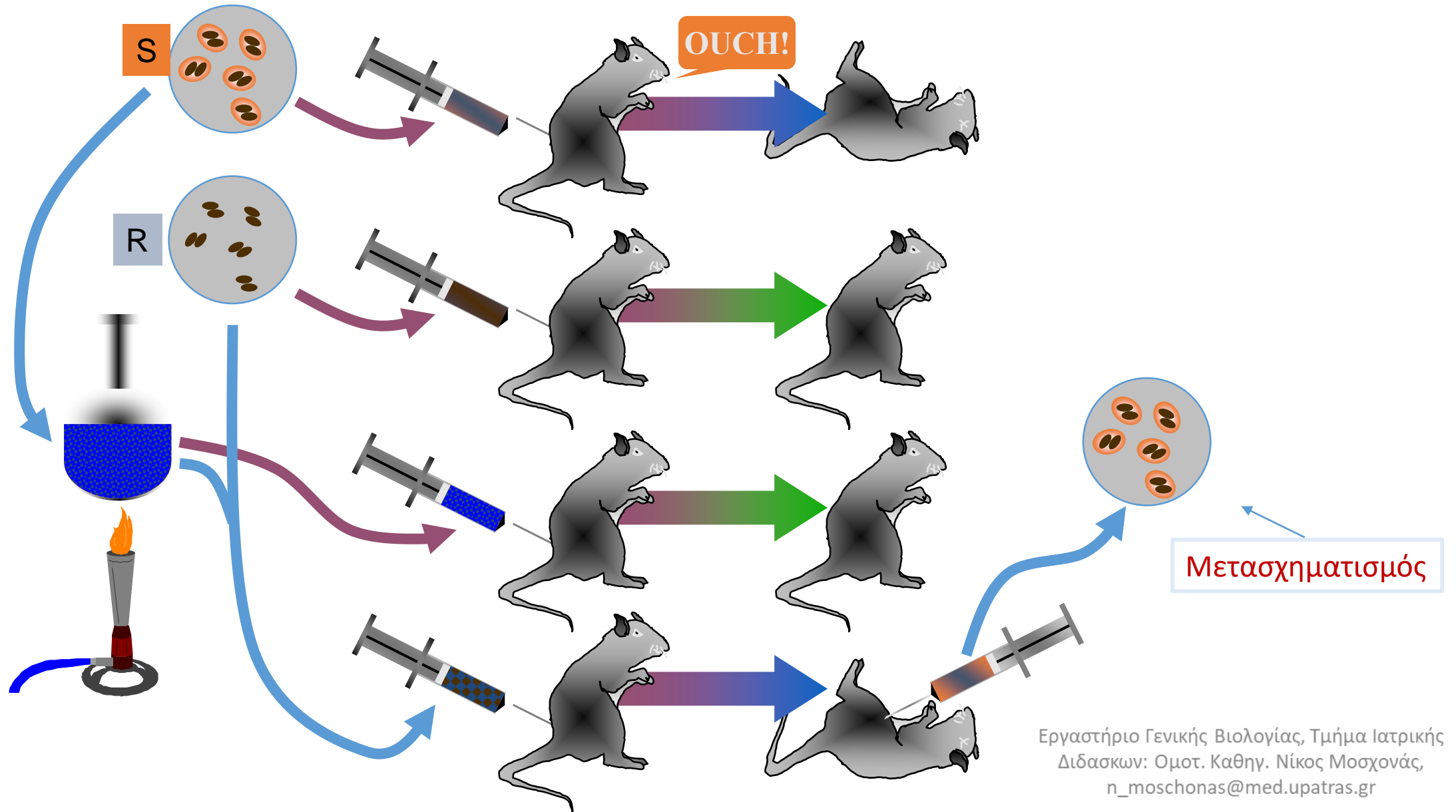


**Ποικιλότητα χαρακτηριστικών**

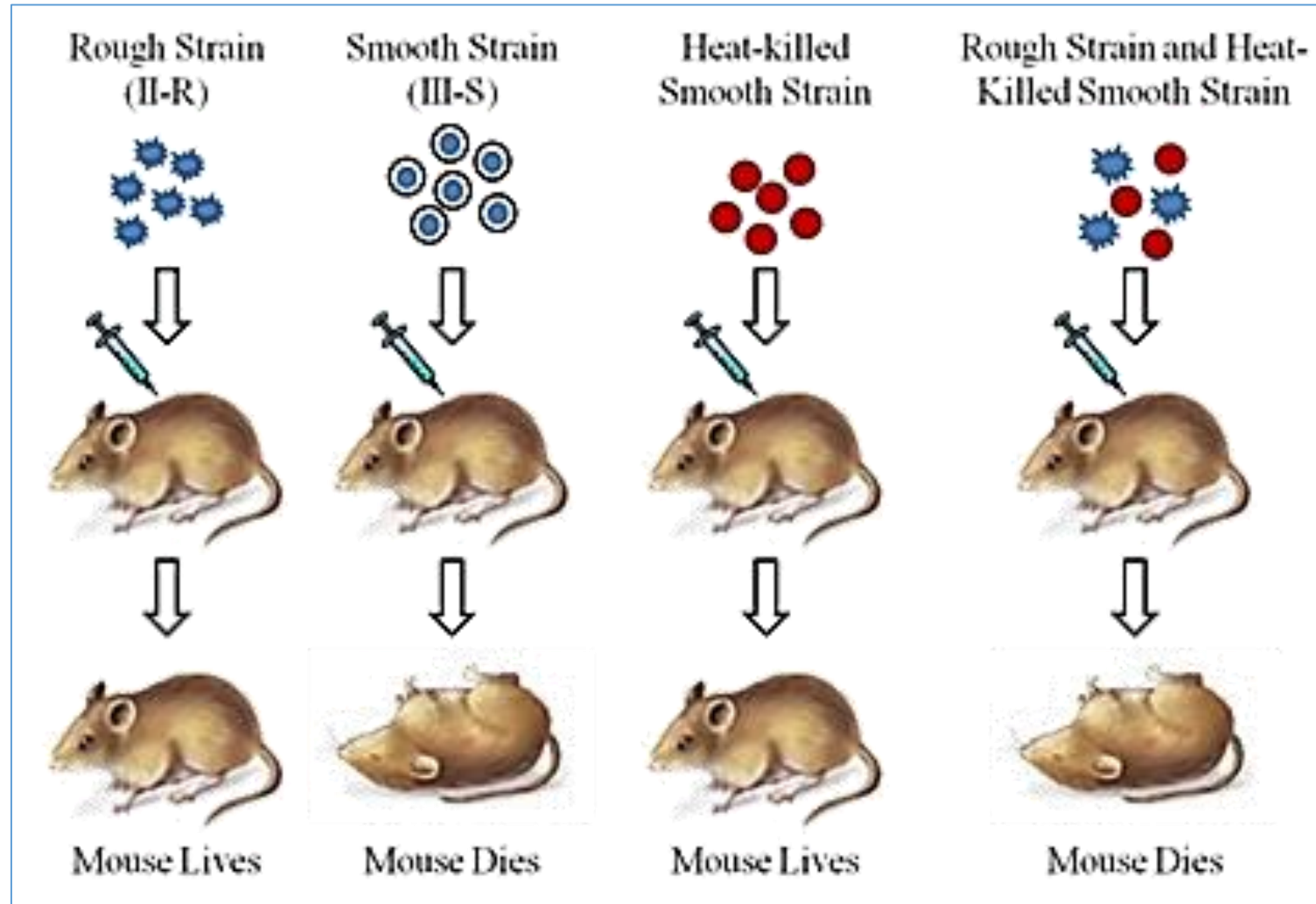


Frederick Griffith  
(1877–1941)

# Μετασχηματισμός βακτηρίων (The Griffith's Experiment, 1928 )



## The Griffith's Experiment, 1928

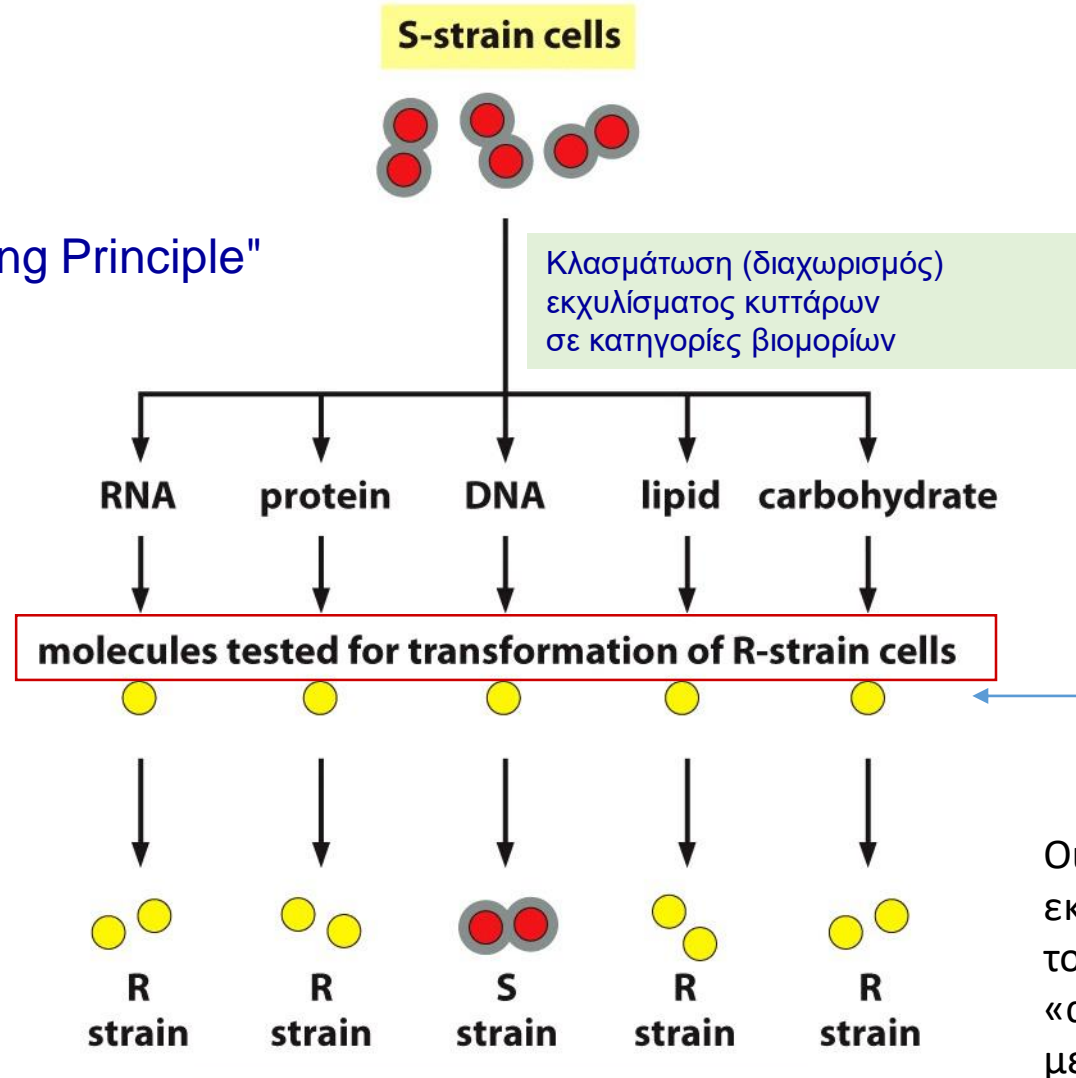


### Μετασχηματισμός βακτηρίων

Εργαστήριο Γενικής Βιολογίας, Τμήμα Ιατρικής  
Διδασκων: Ομοσ. Καθηγ. Νίκος Μοσχονάς,  
n\_moschonas@med.upatras.gr

- Oswald Avery
- Colin MacLeod
- Maclyn McCarty

1944: DNA is "Transforming Principle"



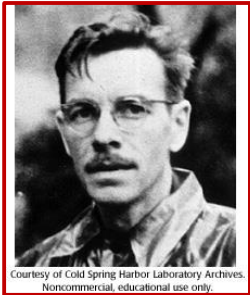
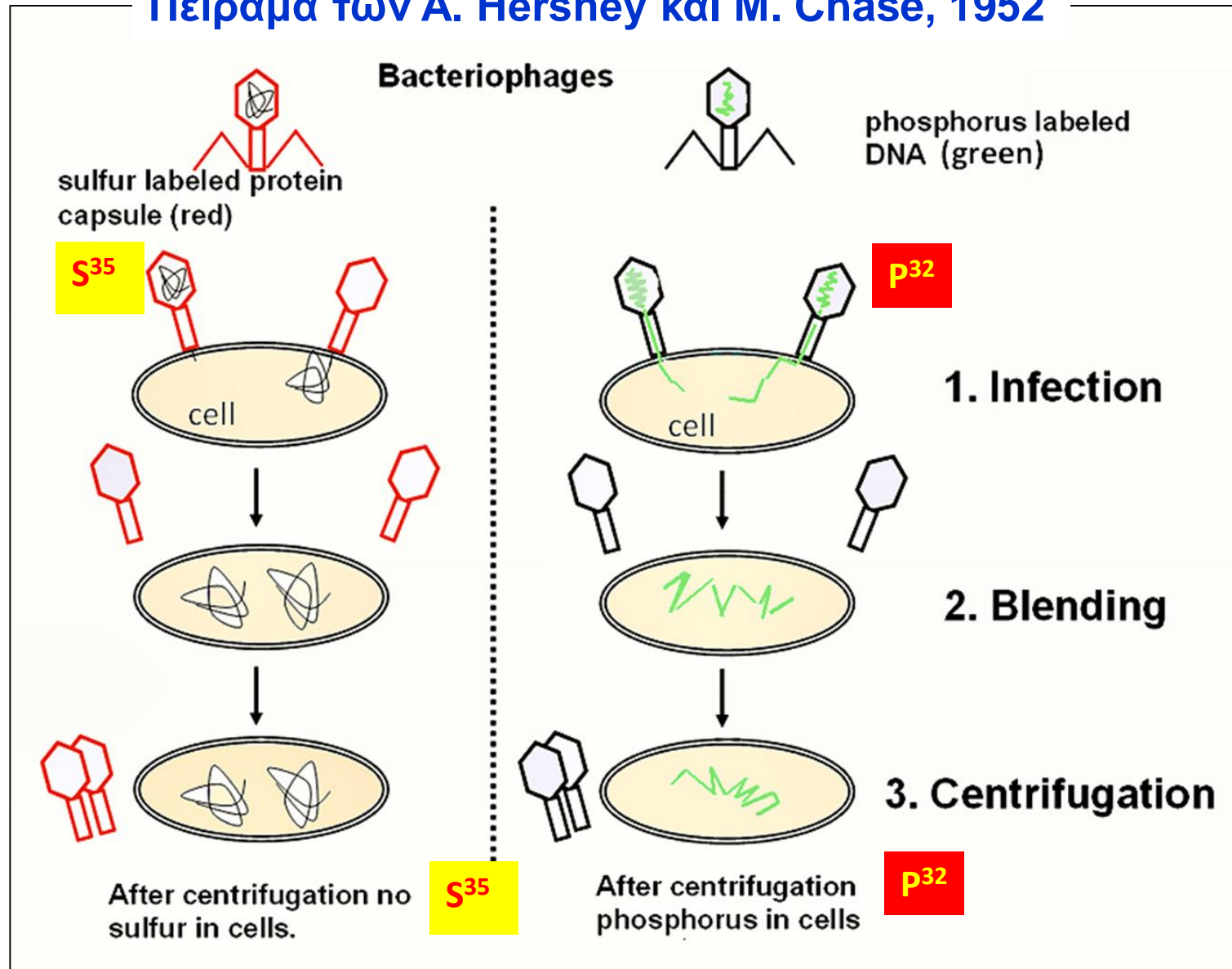
Οι ερευνητές παρασκεύασαν ένα εκχύλισμα από το παθογόνο στέλεχος S του πνευμονιόκοκκου και έδειξαν ότι η «αρχή του μετασχηματισμού» που θα μετέτρεπε μόνιμα τον αβλαβή πνευμονιόκοκκο του στελέχους R στο παθογόνο στέλεχος S είναι το DNA. Αυτή ήταν η πρώτη απόδειξη ότι το DNA μπορεί να λειτουργεί ως γενετικό υλικό

## Avery, MacLeod and McCarty, 1944

(Πείραμα: προσδιορισμός του παράγοντα μετασχηματισμού των βακτηρίων)

Επίδραση με	Μετασχηματισμός?
Πρωτεάση	Ναι
Σακχαράση	Ναι
Νουκλεάση	Όχι

# Πείραμα των A. Hershey και M. Chase, 1952



A. Hershey

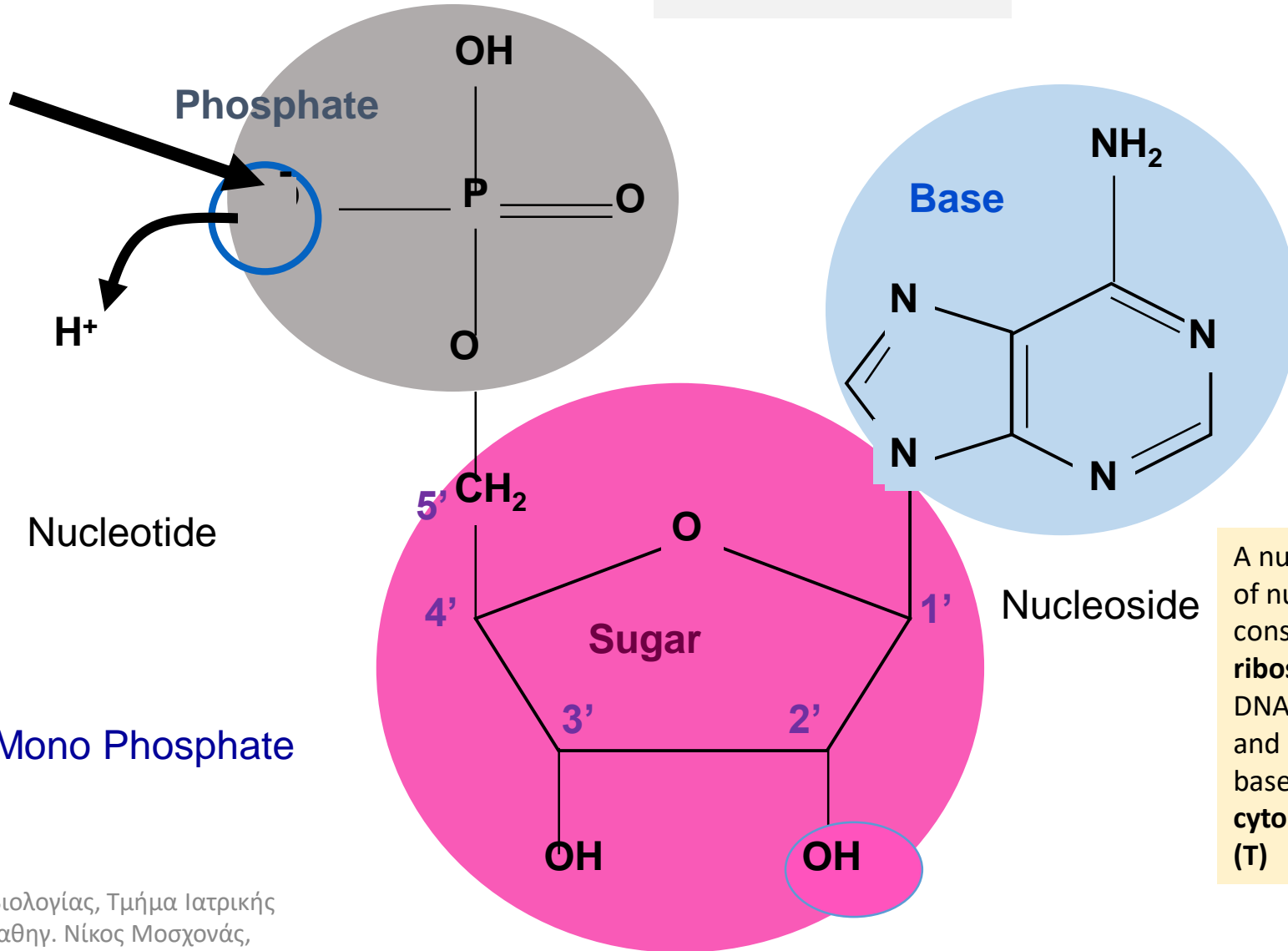


M. Chase

απέδειξαν ότι το γενετικό υλικό αποτελείται από DNA

# Το DNA αποτελείται από νουκλεοτίδια

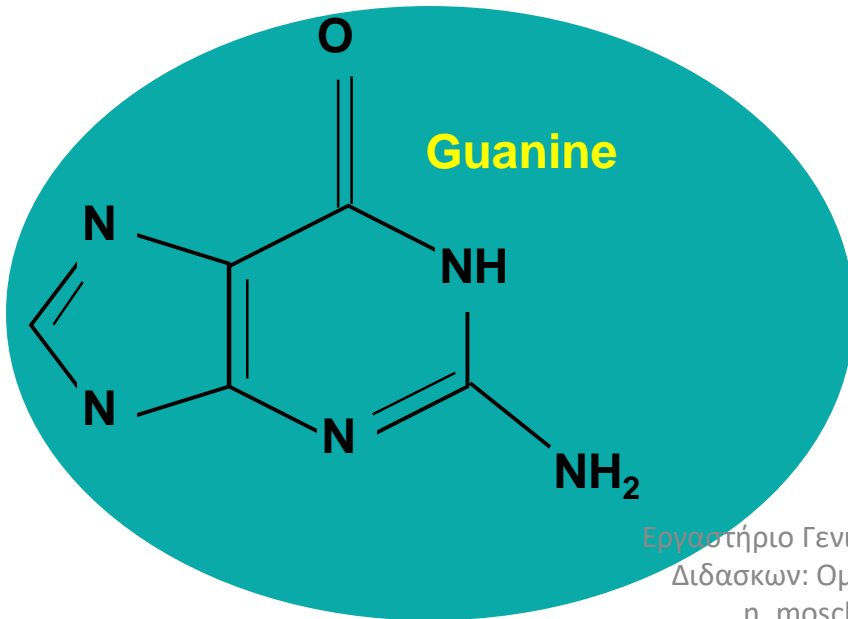
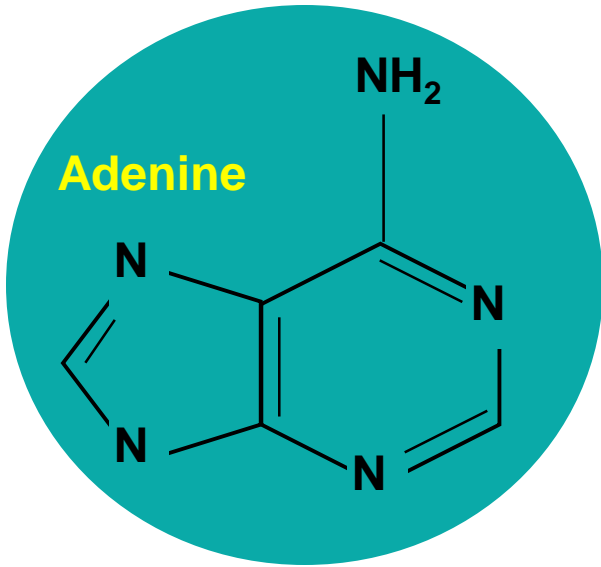
## A nucleotide



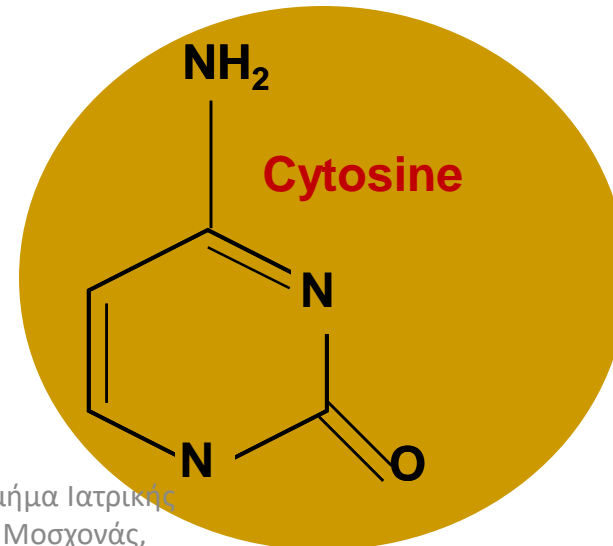
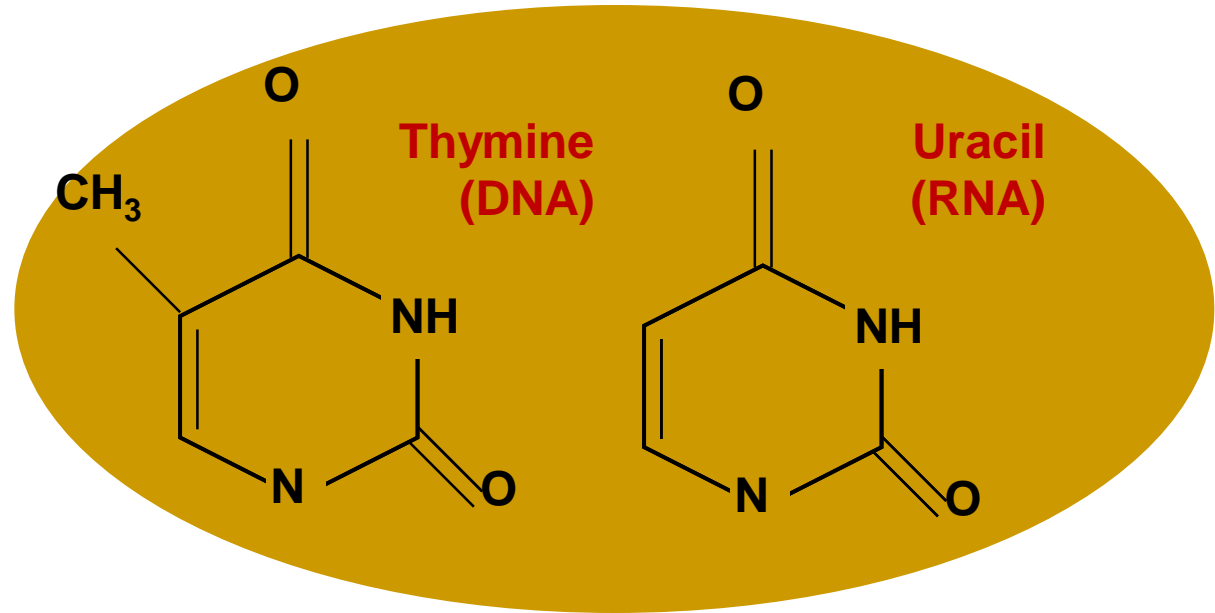
A nucleotide is the basic building block of nucleic acids. ... A nucleotide consists of a sugar molecule (either **ribose** in RNA or **deoxyribose** in DNA) attached to a **phosphate group** and a **nitrogen-containing base**. The bases used in DNA are **adenine (A)**, **cytosine (C)**, **guanine (G)**, and **thymine (T)**

# Αζωτούχες βάσεις

## Πουρίνες/Purines

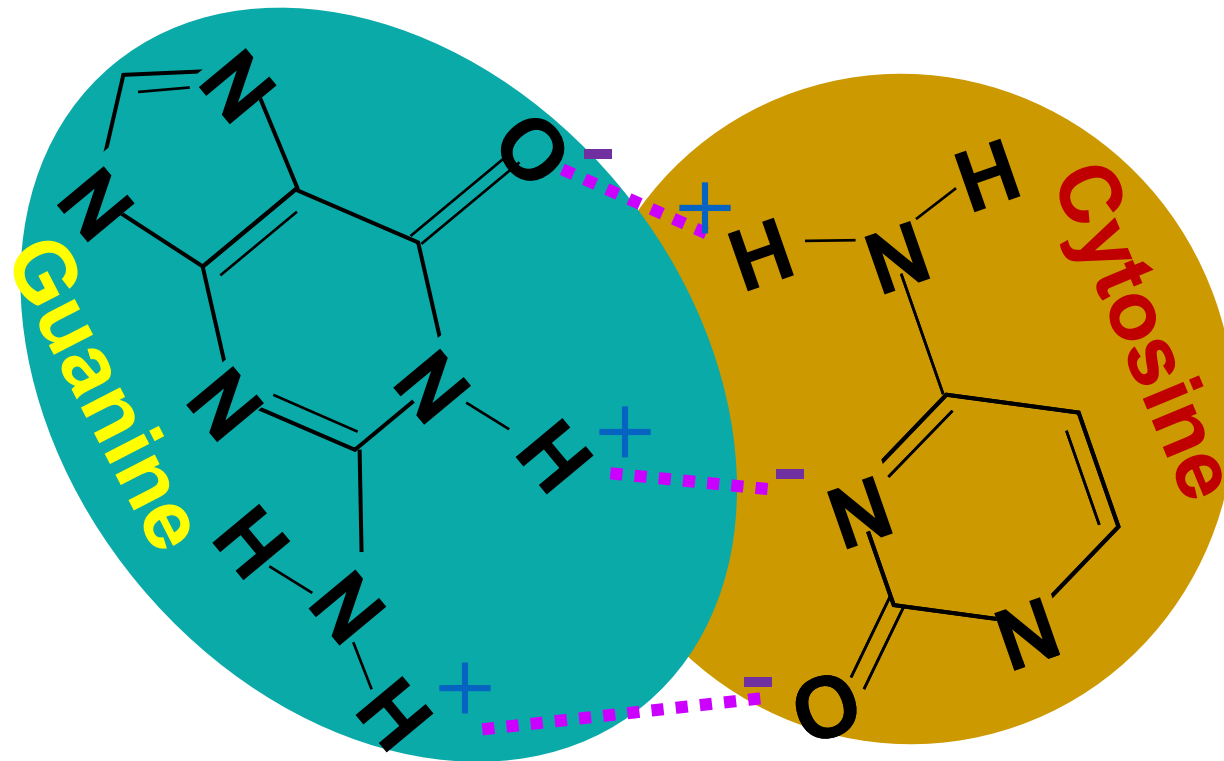


## Πυριμιδίνες/Pyrimidines

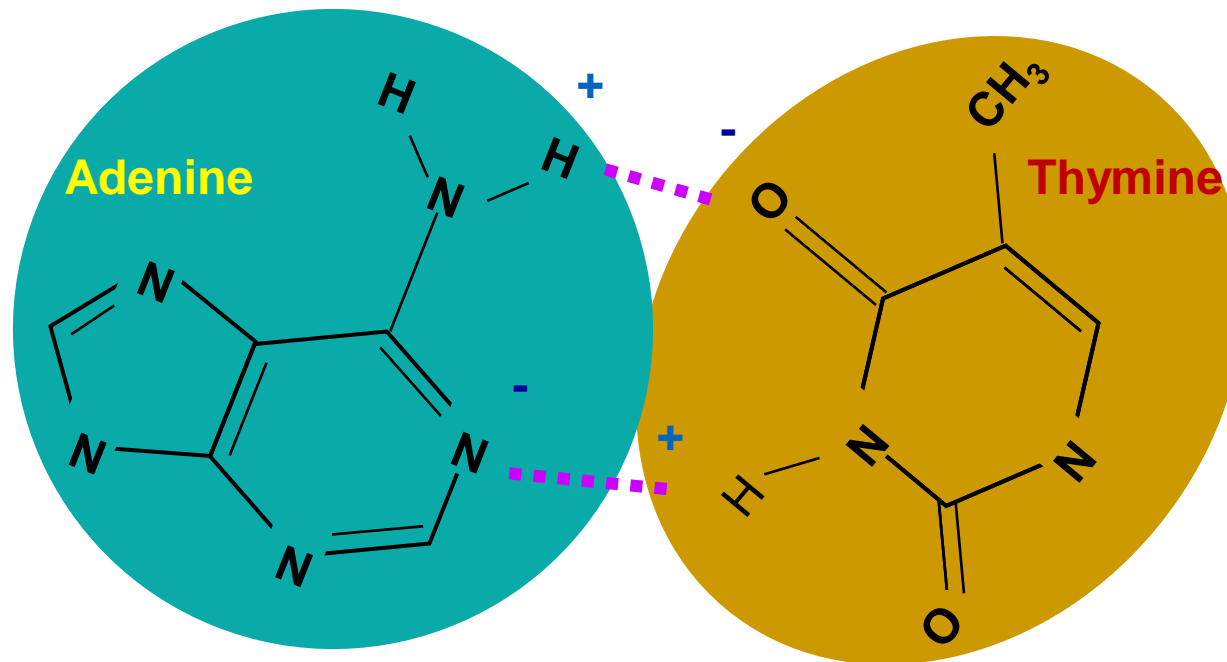




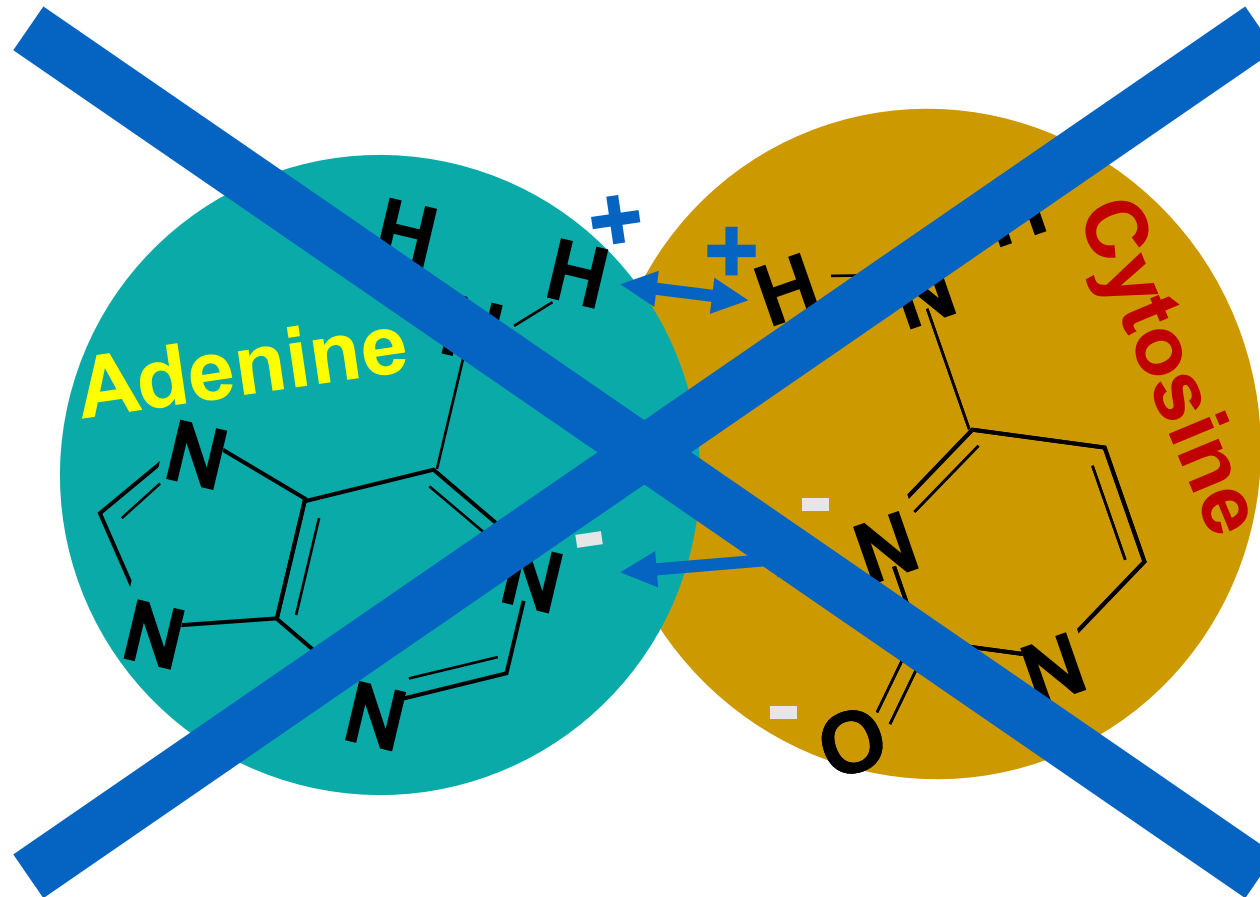
# Base Pairing (ζευγάρωμα βάσεων) Guanine & Cytosine



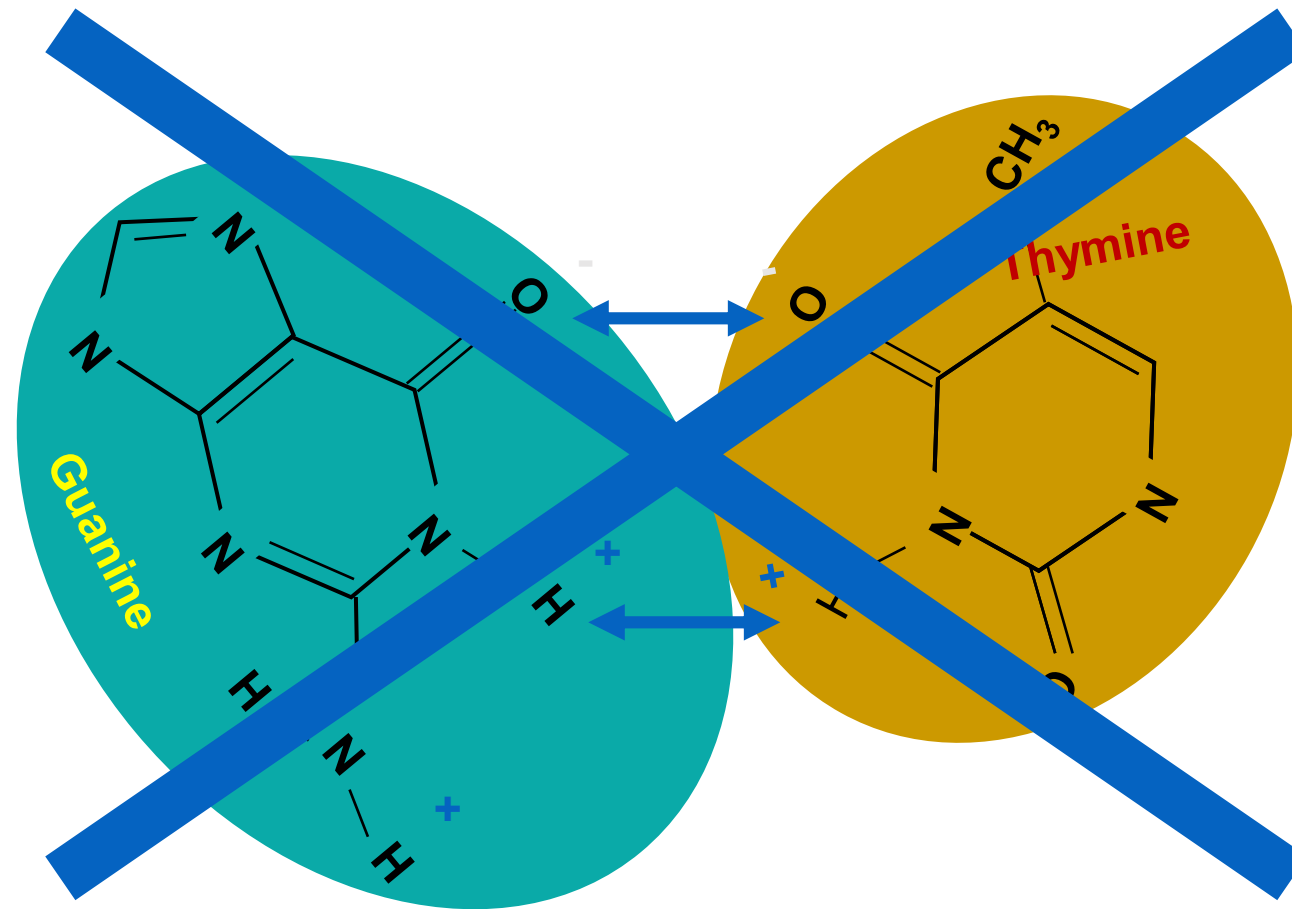
# Base Pairing Adenine & Thymine

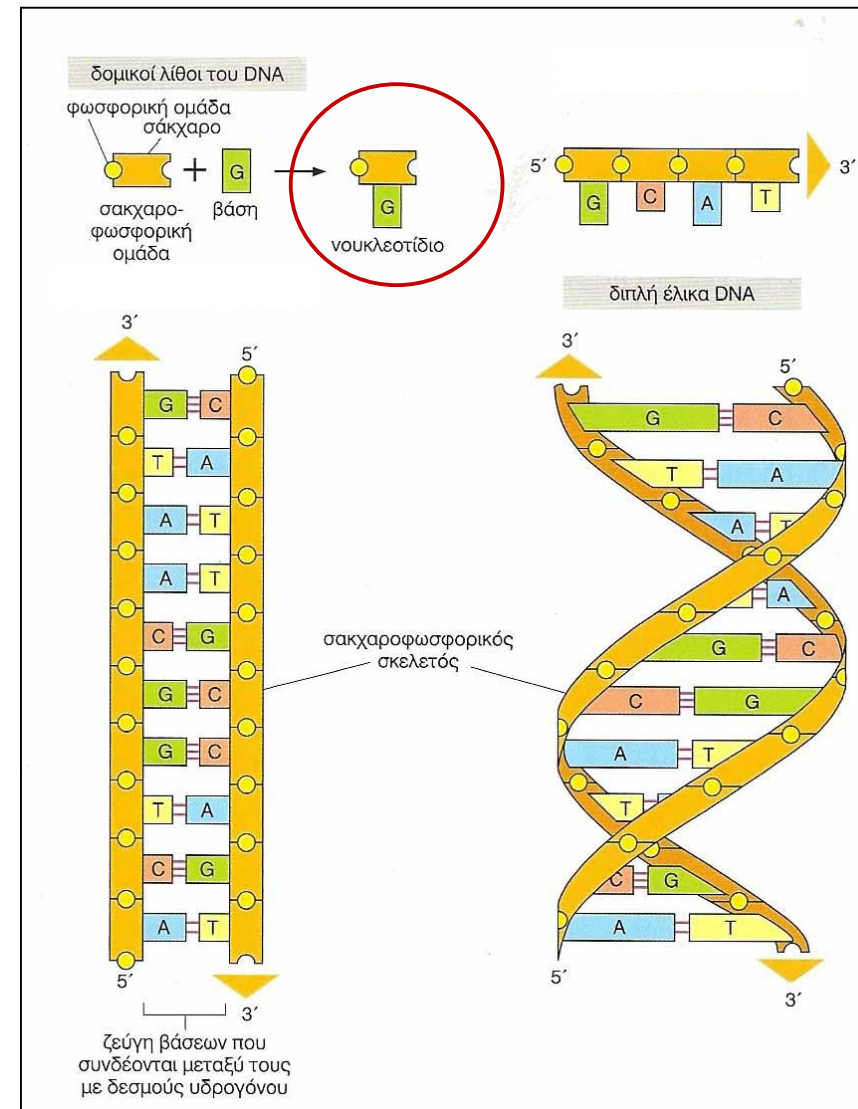
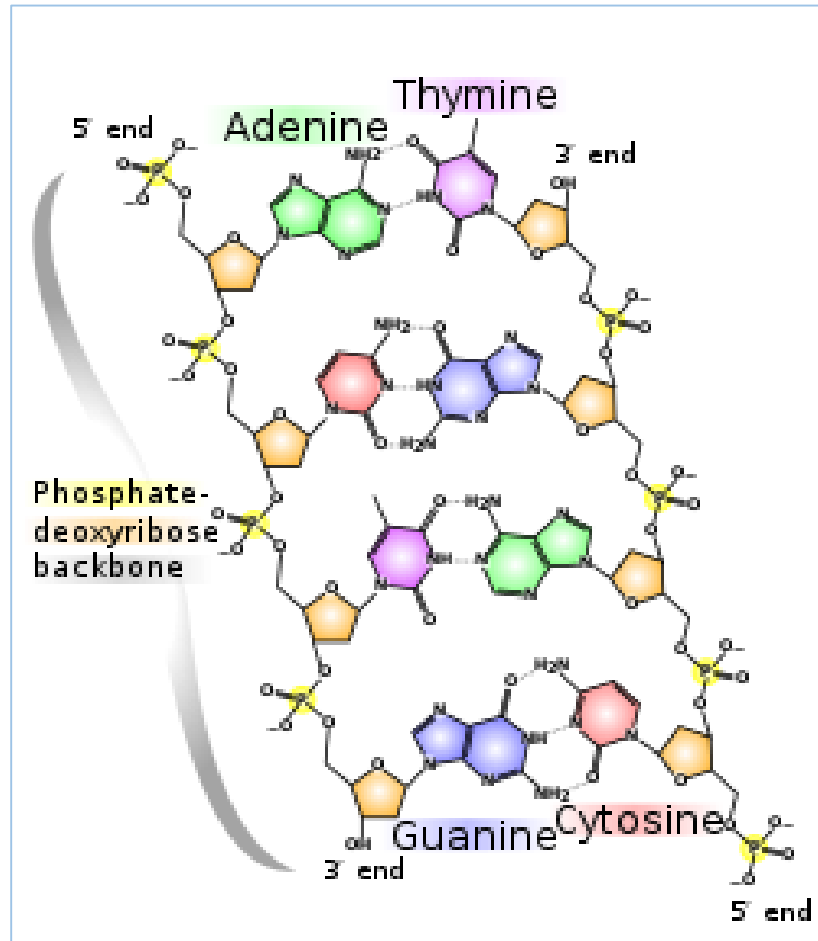


# Base Mismatching (αναντιστοιχία/αζυγία βάσεων) Adenine & Cytosine



# Base Mismatching Guanine & Thymine





- Οι δομικές μονάδες του DNA είναι τα **νουκλεοτίδια**.
- Κάθε νουκλεοτίδιο αποτελείται από: **μια φωσφορική ομάδα, μια πεντόζη και μια αζωτούχα βάση**
- Οι δύο **συμπληρωματικές αλυσίδες** του DNA σχηματίζουν τη **διπλή έλικα**

D  
N  
A

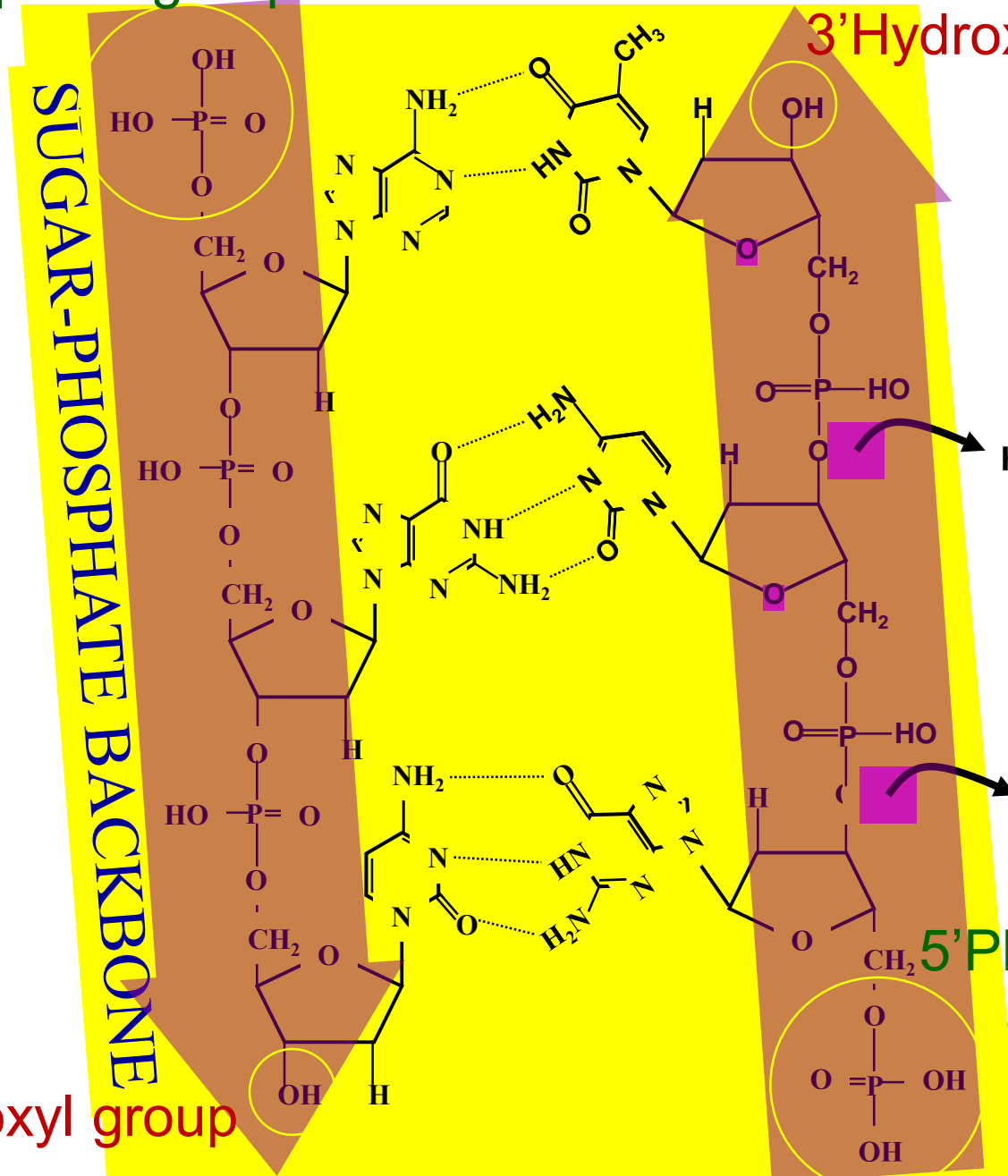
5' Phosphate group

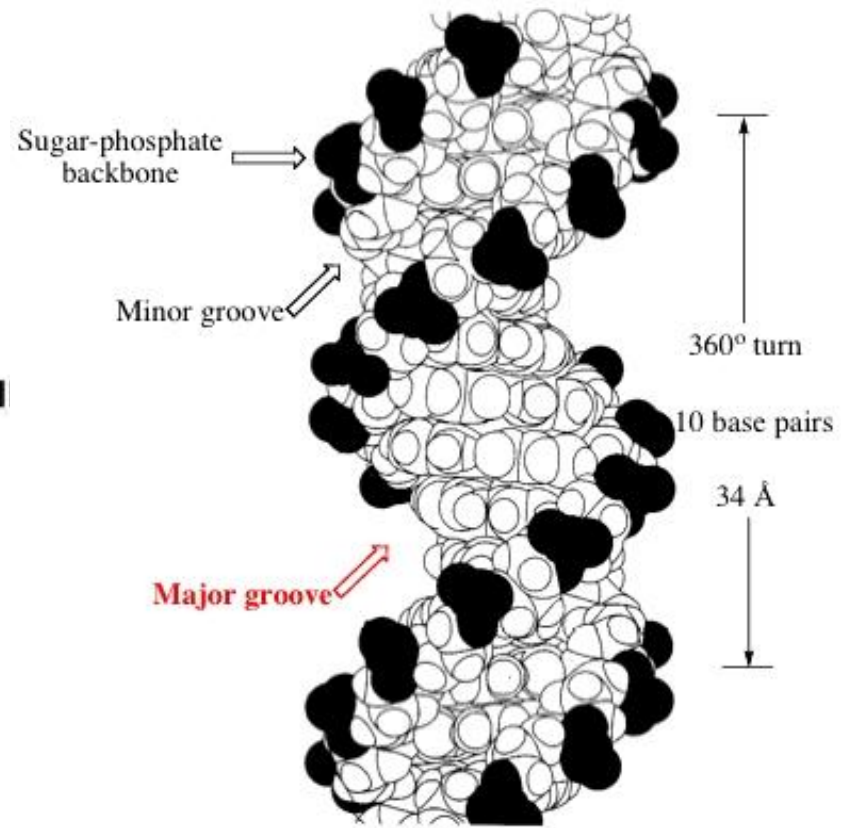
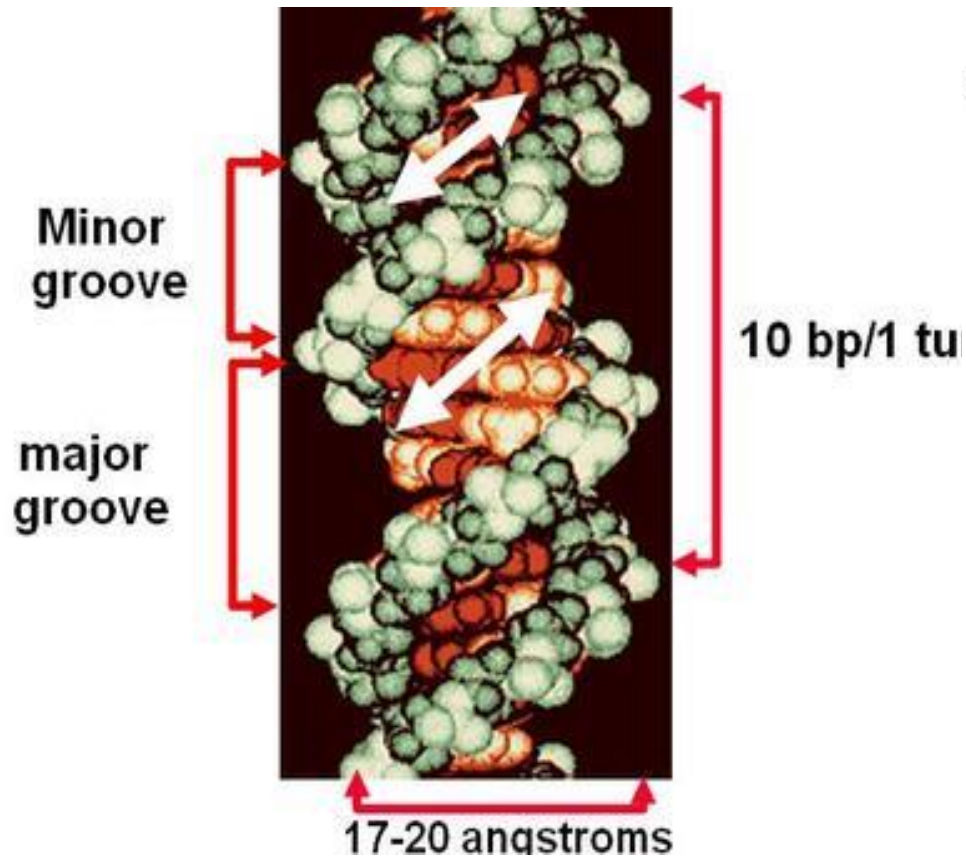
3' Hydroxyl group

Οι δύο συμπληρωματικές και  
αντιπαράλληλες αλυσίδες του DNA

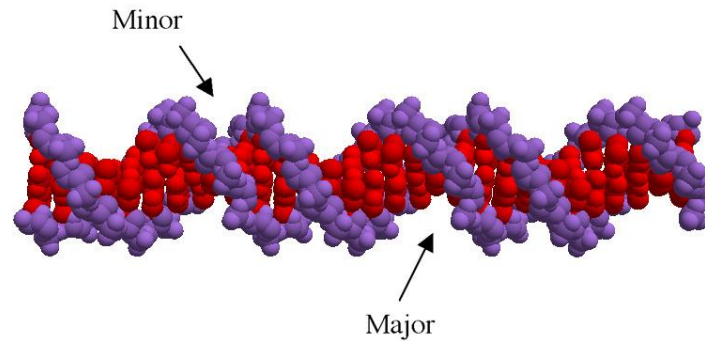
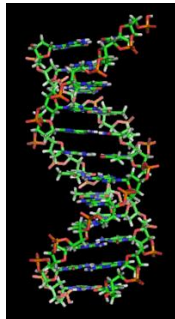
3' Hydroxyl group

5' Phosphate group





Η μεγάλη (μείζων) και η μικρή (ελάσσων) αύλακα του DNA



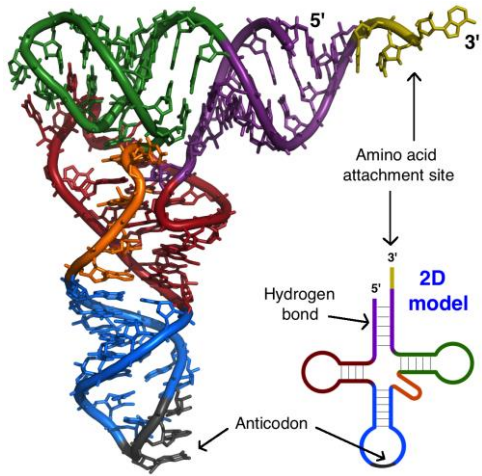
Animation: The structure of DNA

[https://www.youtube.com/watch?v=o\\_-6JXLYS-k](https://www.youtube.com/watch?v=o_-6JXLYS-k)

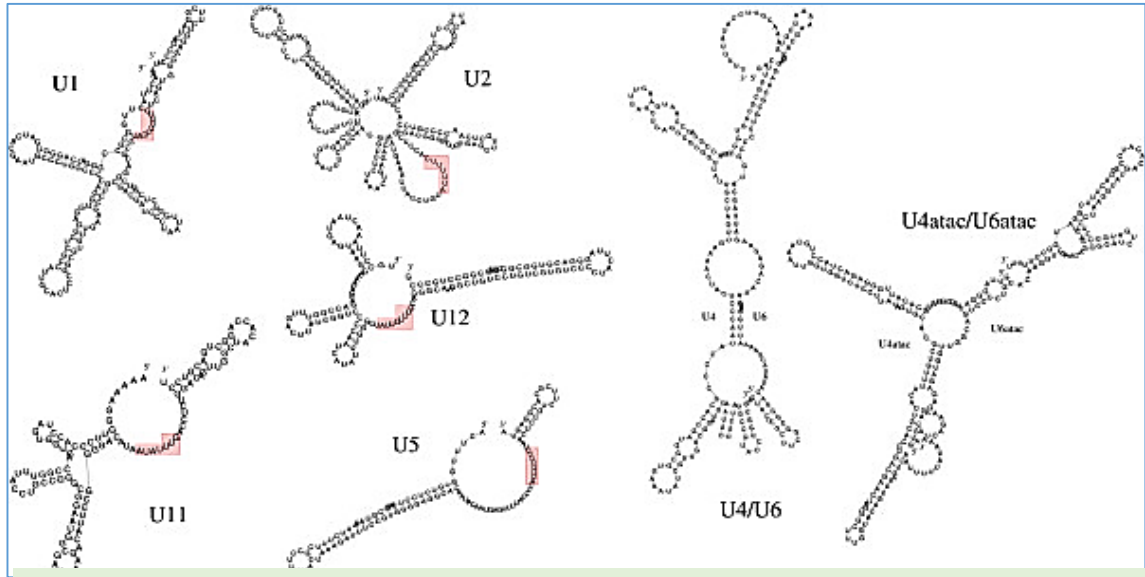




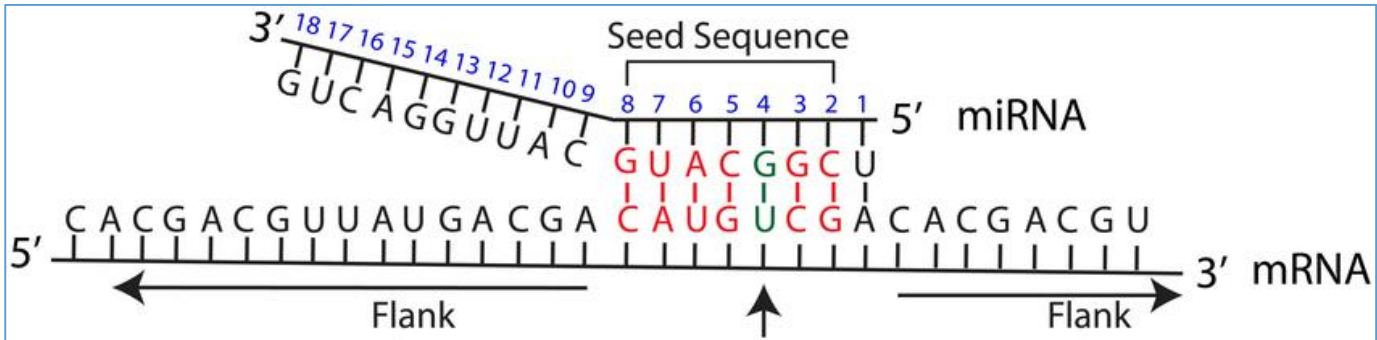
# Η δίκλωνη δομή χαρακτηρίζει μόνο το DNA?



tRNA



Μόρια snRNA που μετέχουν στην ωρίμανση του mRNA



Αλληλεπίδραση μορίου miRNA με μόριο mRNA



2024 Nobel Prize in physiology or medicine

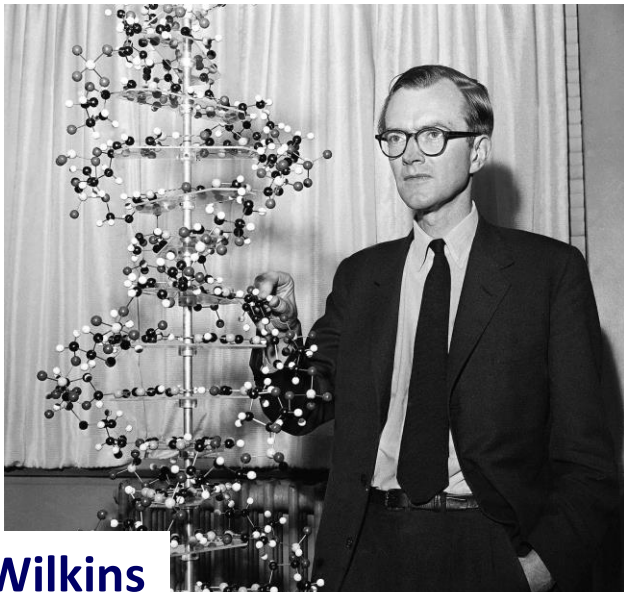
# Οι πρωτοπόροι της γονιδιωματικής



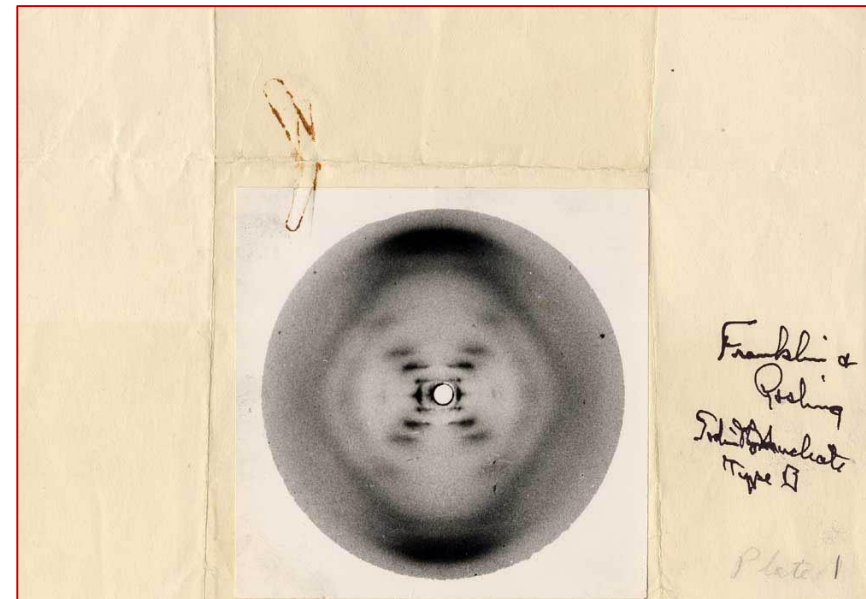
**James Watson    Francis Crick**



**Rosalind Franklin**



**Maurice Wilkins**



**Photo 51, Rosalind Franklin & Raymond Gosling, May 1952**

MOLECULAR STRUCTURE OF  
NUCLEIC ACIDS

## A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

WE wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.). This structure has novel features which are of considerable biological interest.

A structure for nucleic acid has already been proposed by Pauling and Corey<sup>1</sup>. They kindly made their manuscript available to us in advance of publication. Their model consists of three intertwined chains, with the phosphates near the fibre axis, and the bases on the outside. In our opinion, this structure is unsatisfactory for two reasons:

(1) We believe that the material which gives the X-ray diagrams is the salt, not the free acid. Without the acidic hydrogen atoms it is not clear what forces are especially near the axis will the van der Waals

has also been suggested. In his model the bases are on the outside of the helix, and the phosphates on the inside. The

all-defined, and for this reason we shall not comment on it.

We wish to put forward a radically different structure for the salt of deoxyribose nucleic acid. This structure has two intertwined chains each coiled round the same axis (see diagram). We have made the usual chemical assumptions, namely, that each chain consists of phosphate di-ester groups joining  $\beta$ -D-deoxy-ribofuranose residues with 3',5' linkages. The two chains (but not their bases) are related by a dyad perpendicular to the fibre axis. Both chains follow right-handed helices, but owing to the dyad the sequences of the atoms in the two chains run in opposite directions. Each chain loosely resembles Furburg's model No. 1; that is, the bases are on the inside of the helix and the phosphates on the outside. The configuration of the sugar and the atoms near it is close to Furburg's 'standard configuration', the sugar being roughly perpendicular to the attached base. There is a residue on each chain every 3.4 Å. in the z-direction. We have assumed an angle of 36° between adjacent residues in the same chain, so that the structure repeats after 10 residues on each chain, that is, after 34 Å. The distance of a phosphorus atom from the fibre axis is 10 Å. As the phosphates are on the outside, cations have easy access to them.

The structure is an open one, and its water content is rather high. At lower water contents we would expect the bases to tilt so that the structure could become more compact.



This figure is partly diagrammatic. The two ribbons symbolize the two phosphate-sugar chains, and the horizontal lines the pairs of bases holding the chains together. The vertical line marks the fibre axis. There is a residue on each chain every 3.4 Å. in the z-direction. We have assumed an angle of 36° between adjacent residues in the same chain, so that the structure repeats after 10 residues on each chain, that is, after 34 Å. The distance of a phosphorus atom from the fibre axis is 10 Å. As the phosphates are on the outside, cations have easy access to them.

The structure is an open one, and its water content is rather high. At lower water contents we would expect the bases to tilt so that the structure could become more compact.

The novel feature of the structure is the manner in which the two chains are held together by the purine and pyrimidine bases. The planes of the bases are perpendicular to the fibre axis. They are joined together in pairs, a single base from one chain being hydrogen-bonded to a single base from the other chain, so that the two lie side by side with identical z-co-ordinates. One of the pair must be a purine and the other a pyrimidine for bonding to occur. The hydrogen bonds are made as follows: purine position 1 to pyrimidine position 1; purine position 6 to pyrimidine position 6.

If it is assumed that the bases only occur in the structure in the most plausible tautomeric form (that is, with the keto rather than the enol configurations) it is found that only specific pairs of bases can bond together. These pairs are: adenine (purine) with thymine (pyrimidine), and guanine (purine) with cytosine (pyrimidine).

In other words, if a pyrimidine forms one member of a pair, on either chain, then on these assumptions the other member must be thymine; similarly for guanine and cytosine. The sequence of bases on a single chain does not appear to be restricted in any way. However, if only specific pairs of bases can be formed, it follows that if the sequence of bases on one chain is given, then the sequence on the other chain is automatically determined.

It has been found experimentally<sup>2,3</sup> that the ratio of the amounts of adenine to thymine, and the ratio of guanine to cytosine, are always very close to unity for deoxyribose nucleic acid.

It is probably impossible to build this structure with a ribose sugar in place of the deoxyribose, as the extra oxygen atom would make too close a van der Waals contact.

The previously published X-ray data<sup>4,5</sup> on deoxyribose nucleic acid are insufficient for a rigorous test of our structure. So far as we can tell, it is roughly compatible with the experimental data, but it must be regarded as unproved until it has been checked against more exact results. Some of these are given in the following communications. We were not aware of the details of the results presented there when we devised our structure, which rests mainly through not entirely on published experimental data and stereochemical arguments.

It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material.

Full details of the structure, including the conditions assumed in building it, together with a set of co-ordinates for the atoms, will be published elsewhere.

We are much indebted to Dr. Jerry Donohue for constant advice and criticism, especially on interatomic distances. We have also been stimulated by a knowledge of the general nature of the unpublished experimental results and ideas of Dr. M. H. F. Wilkins, Dr. R. E. Franklin and their co-workers at King's College, London. One of us (J. D. W.) has been aided by a fellowship from the National Foundation for Infantile Paralysis.

J. D. WATSON  
F. H. C. CRICK

Medical Research Council Unit for the  
Study of the Molecular Structure of  
Biological Systems,  
Cavendish Laboratory, Cambridge.  
April 2.

devised our structure, which rests mainly through not entirely on published experimental data and stereochemical arguments.

It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material.

Full details of the structure, including the conditions assumed in building it, together with a set of co-ordinates for the atoms, will be published elsewhere.

We are much indebted to Dr. Jerry Donohue for constant advice and criticism, especially on interatomic distances. We have also been stimulated by a knowledge of the general nature of the unpublished experimental results and ideas of Dr. M. H. F. Wilkins, Dr. R. E. Franklin and their co-workers at King's College, London. One of us (J. D. W.) has been aided by a fellowship from the National Foundation for Infantile Paralysis.

J. D. WATSON  
F. H. C. CRICK

Medical Research Council Unit for the  
Study of the Molecular Structure of  
Biological Systems,  
Cavendish Laboratory, Cambridge.  
April 2.

..Δεν έχει διαφύγει της προσοχής μας ότι το ειδικό ζευγάρι που προτείνουμε, υπαινίσσεται ευθέως ένα μηχανισμό αντιγραφής του γενετικού υλικού...

\*Published: 25 April 1953

Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

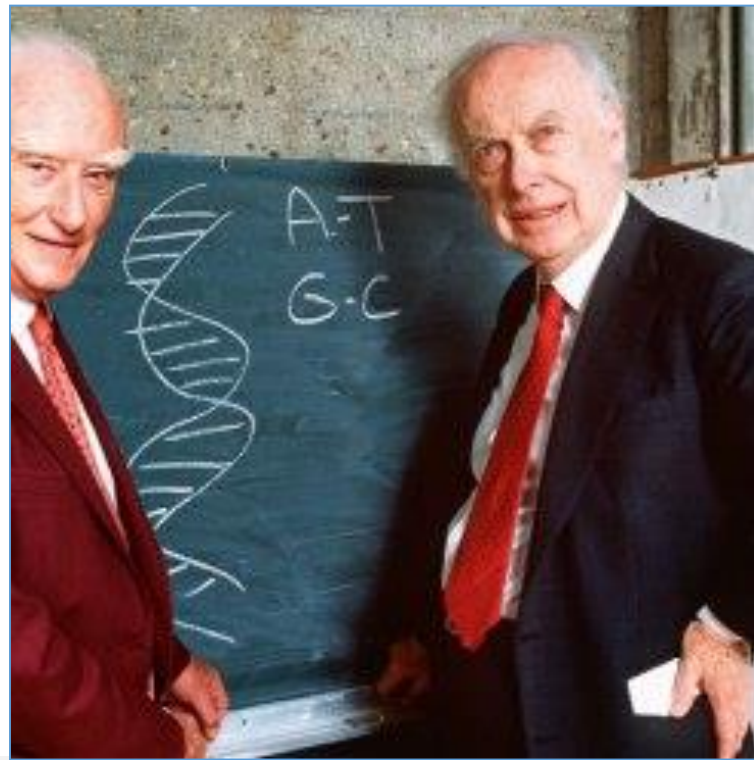
\*J. D. WATSON & F. H. C. CRICK

*Nature* volume 171, pages 737-738 (1953)

179k Accesses, 8532 Citations

## The biological importance of “base pairing”

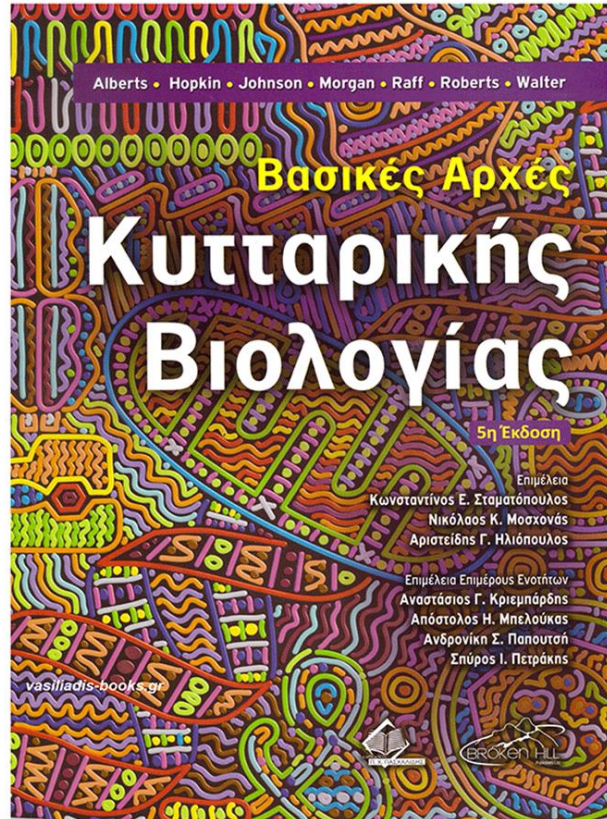
Η βιολογική σπουδαιότητα της συμπληρωματικότητας των βάσεων:



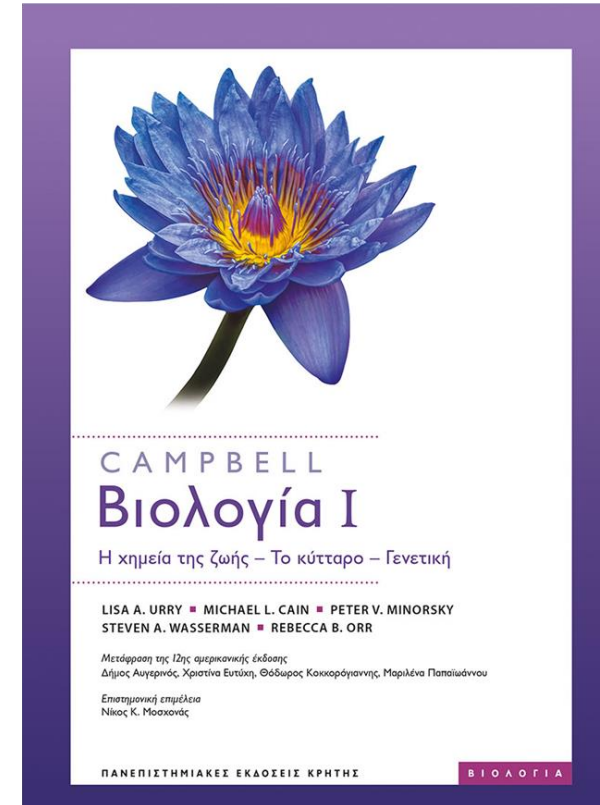
- **DNA replication** (αντιγραφή, copying)
- **The flow of genetic information, DNA → RNA → Protein** (ροή γενετικής πληροφορίας)
- **Recombinant DNA technology, Reverse Transcription** (τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA, αντίστροφη μεταγραφή) & **PCR**
- **Genome Editing** (στοχευμένη γονιδιωματική διόρθωση/επιμέλεια)
- **Regulation of Gene expression** (Ρύθμιση γονιδιακής έκφρασης)
- **Descent with modification** (διαδοχή γενεών με τροποποιήσεις) (Charles Darwin's Theory of Evolution)



The DNA double helix



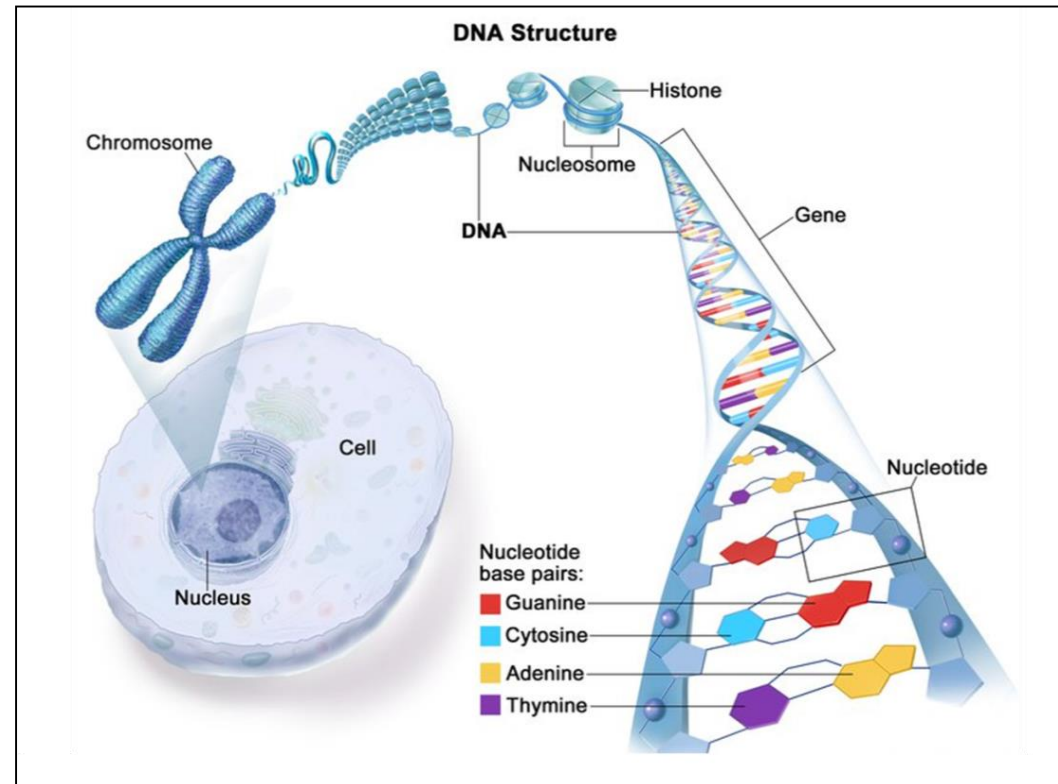
Albert's Βασικές Αρχές Κυτταρικής Βιολογίας, 5<sup>η</sup> Έκδοση



CAMPBELL: Βιολογία I  
Η χημεία της ζωής – Το κύτταρο – Γενετική  
(ΠΕΚ, 1<sup>η</sup> έκδοση, 6/2023,  
Campbell's Biology, 12<sup>th</sup> Edition)

# DNA και χρωμοσώματα

Δομή & οργάνωση του ευκαρυωτικού χρωμοσώματος

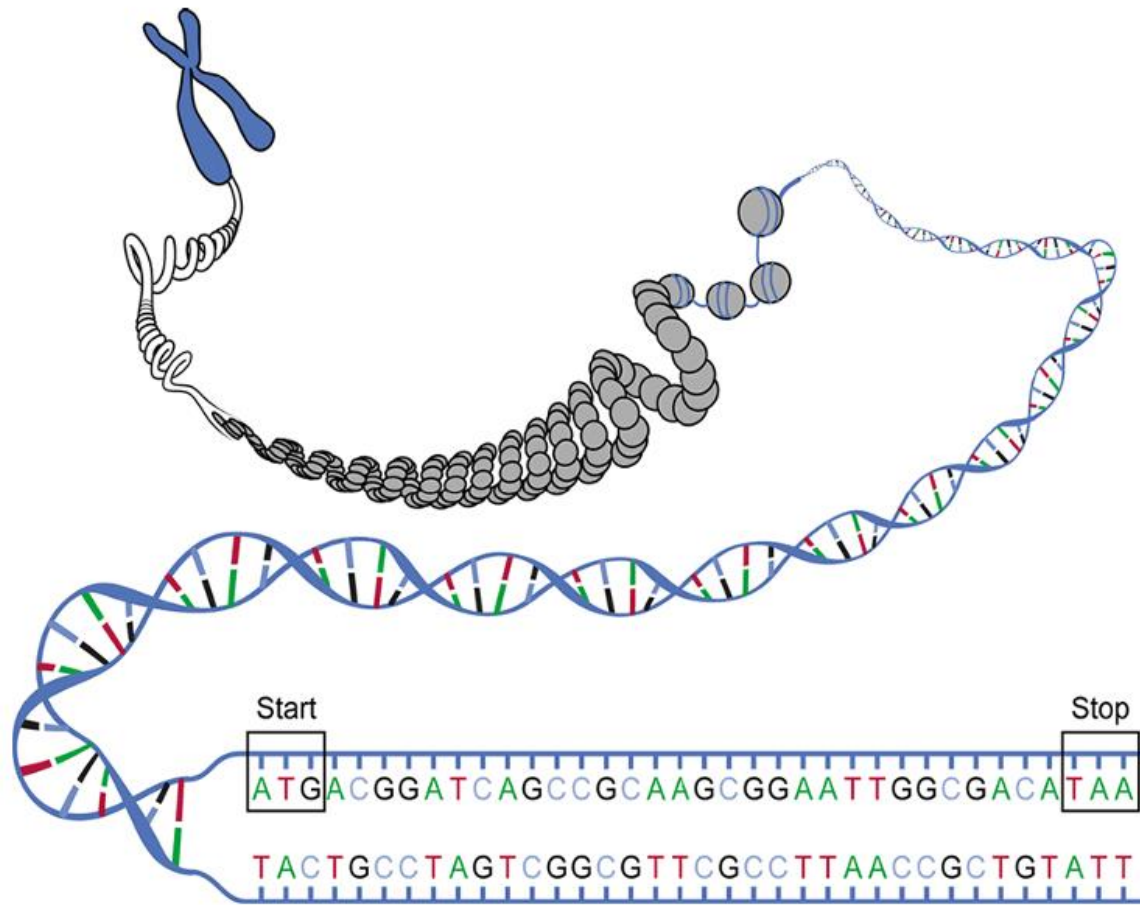


Εργαστήριο Γενικής Βιολογίας, Τμήμα Ιατρικής  
Διδάσκων: Ομοτ. Καθηγ. Νίκος Μοσχονάς  
n\_moschonas@med.upatras.gr

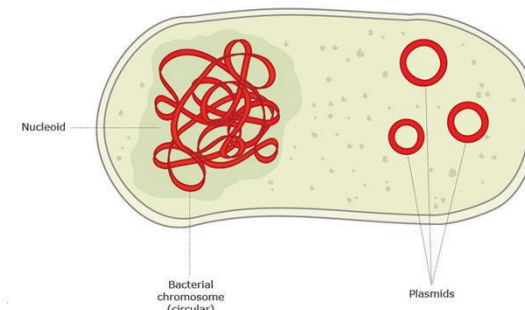
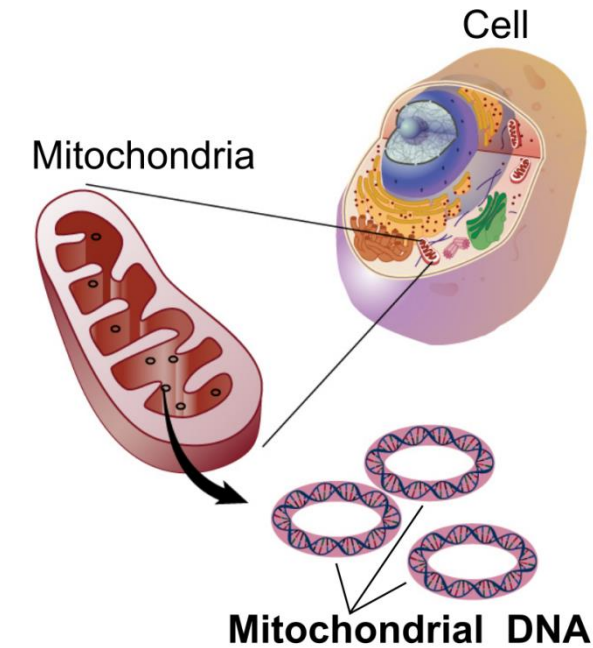
## Ερωτήματα:

- Ποια είναι η συνεισφορά του γενετικού υλικού στις ιδιότητες της ζωής;
- Πως ξέρουμε ότι το DNA είναι το γενετικό υλικό;
- Τι είδους οδηγίες περιέχουν οι γενετικές πληροφορίες;
- Πώς είναι οργανωμένο στο κύτταρο το DNA;
- Η οργάνωσή του συμβάλλει στη λειτουργία του κυττάρου/οργανισμού;

# Το DNA μπορεί να είναι γραμμικό ή κυκλικό



**Nuclear/chromosomal DNA**



**Bacterial DNA + plasmids**

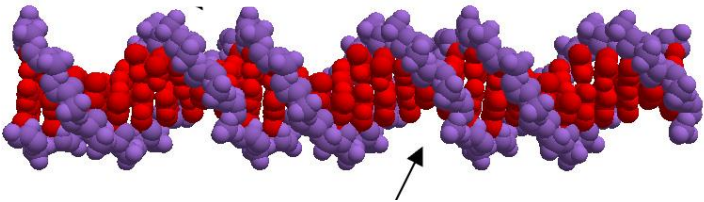



# Πληροφορία σε γραμμικό μήνυμα

Πληροφορία είναι το σύνολο των δεδομένων που συνθέτουν ένα μήνυμα. Αποστολέας → Παραλήπτης/ες

.....το DNA μέσω της αλληλουχίας των βάσεων καθοδηγεί όλες τις κυτταρικές δραστηριότητες και καθορίζει το αναπτυξιακό πρόγραμμα του οργανισμού

**Waltz**  
Απόσπασμα από το μπαλέτο "Η Λίμνη των Κύκνων" Π.Ι. Τσαϊκόφσκι



Στην αλληλουχία των βάσεων

Που είναι «εγγεγραμμένη» η πληροφορία στο μόριο του DNA?

..... / ..... / .....

{ΠΡΩΤΟΕΤΕΙΣ ΦΟΙΤΗΤΕΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ}

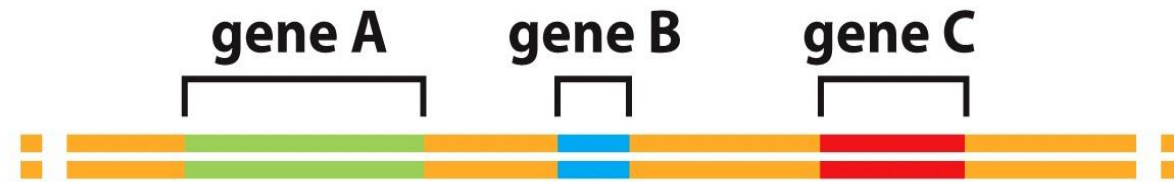
# Πληροφορία σε γραμμικό μήνυμα

```
GAATTCCTTTGGTATCCAATGAAGAAATCGAATCCATACCCATAGCTATAAAAAACAT
TTCAGGAGAAAAATAAGACCGAAGCTGCTCAATTAGGCGCAATTGATTCGTTTCAAAAAAT
GTGAAACTTGCCAGCTTACTTCGGCATGTCTGGTCATTTTGGAAAATTTTCATCTTACT
CAACCATTATTTAAAGTCGCATTTAAAAAACTTGTGAAAATATTTTTAAATATACTTG
TTCTTTCTGTGGTGCCTTACAAAATCTTGAACCTCTGGAATTGATCAAGCAGATAGACG
AACGAAATACTGGAATAACAGTTAAAGATCGTGCTGCTTTTAAAAAAATTTTAGAAGCT
ACCAAACAAGCAAATCAAGTGTATTGCACCTAATTGCCAAAAACAAGTCTCTCCTTT
ACAATATTCGAAAAATAATAACTTTATATATAAATTCGGGTACTACAAAGGGTATAGTTT
TGGATAACAGGCATGTGTTTAAATATCTTACAAAATCTTCCACAAACGTTTAAATTATTG
TTAACCCCTTCGAATGCTCATCAAATCGTATCTCCCGAAAATGTCTTTTATGCTAATAG
TATCTTACTTCCACCACATAATCTACGAACTATCAATGTTTATGATGGTCAGGTTACGA
GTTTGTAAACAAGTGATTTGAATCTGATGATGGAAGAGTTGCTAATAATGAGACAAAT
GCAAAAATACAAAAAATCTTGGATTCTATCGATAACAGCCGAGGTGCCAATCCATATGC
TACAAAATAAAAAGCTTACTTTGGATACTTTGACAGGTGGACACTCAAAGAATCTTATT
TGCGAAGTTATATTAATGGCAAACGTATTCTGAGACTGCCAGAGCTGTAATCGAACCC
TCTATGAATAAAAAGCTTATTTGAAGTACCATCTTACATTTTAAACAAGTTAAGAGA
TGTGTCTTTTATAAATCACGTTACGAAAGATAACATACTCAAAAAGTCTTCAAAACGAAC
AAGCTTTTCTAACATATATCAAAAAGTGATCATAATCTGAAAATCCTTATATGGTTTAT
GATTTAGCACAGAAGAATGGATATTTAACCTTGGCTCCTAATTTCGGTGATATTTTCGA
AAAAAGGAAAGAGGAAGGTGGTTTTGTAACATATTTGCAGACATCCATCTATCTGGTTAA
CTAATATCCAATCTGGTATAATAAAAAGATCAGAAGGGTTTACTATTAACATCCCAACC
ACAATTTGCACATCTTTTAAATGCTGATTTTGGATGGAGATGAGATGACAATATATCTTT
CAAATCCCATGTGCCAATCTCGAACAAAGCTTTGATTATGAACTCACGAAATCTCTTCA
AAAATCTATAACAAGCAATCCAATGTTTCGGCTTGGTCCAAGATCAAATACCAGCCTTG
AATAAGTTATATAGACGACAAAATTATACATATAACGATGCGTTGGTGATTTTAGGACA
ATTCGGATTTCTGTTAACACCTGGAAAAGATAATTATACCGGAAAAGATATACTTTCTT
GTGTATTTCCAAAACATTATACACTCAAAGGAATTGTTGAAAATGGCGAACCTATTTTG
GAGAATTTTACAAAATAAAGCTCGTTTCCGCAAATTCCTCAAAGTCCATCTTTGGGCATCT
TGTTTTATTTTATGGACAAGAGTATGGTTTGACTATATTGGATACAATGCGAGATATTG
TTCAAAATTTTATTACACATTTTGGTTTCAGTGTAAAAATCCGAGATATGATCCCAAGC
CCAAAATTTTGGATATTCTAGAAAAGATCGTAGACCAAGAAGTGGATAAAAATTGATAA
ACAAACAAGAACTTCTATATGACGATATCGAACAAAGGTAAGGTTATAATCAACTCTTATG
ATGATATTTCTGAGTTTCAGATTAATAAATGTGGCTATTATGAAAAAGAACTAGAAAGC
AACTTTTGGAACTTTTGGATGAATATTATGATGAAGACAATAATTTCTAGAGATGTA
TAGAACGGGATATAAGGTCAACATTAACGAACTTCTCTCTATTATGTGTTTCTCGGGTT
TTAAAAATTTATGGAAATATCGAAATGATTACACCGGGTCTTAATGGTAAAACATCTTTG
TTTAGCTTACCAGATTCTATAAACTTACAAGATFATGGGTTTCATCAAAGCTCTATTGC
CAAAGGGTTAACGTTTGAAGAATATGCTACAATCGTAAAACAAGAAGCTTTTCCACAAA
TTGTTAATGTTACAACCTGGTACTTCACAAACAGGATTTTTTGGGGAAAAAAATGGTAAA
ATGGCTTCTGAATTC
```

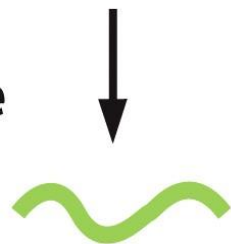
Το σύνολο του γενετικού υλικού ενός είδους αποτελεί το **γονιδίωμα** του.

Στο γονιδίωμα εμπεριέχεται το σύνολο της πληροφορίας που απαιτείται για την **ανάπτυξη** του ατόμου και τη **δημιουργία** απογόνων

Η δομή του DNA προσφέρει ένα μηχανισμό για τη κληρονομικότητα!

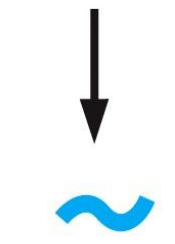


DNA double helix



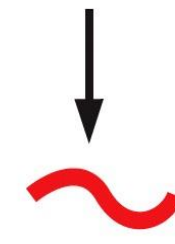
RNA A

protein A



RNA B

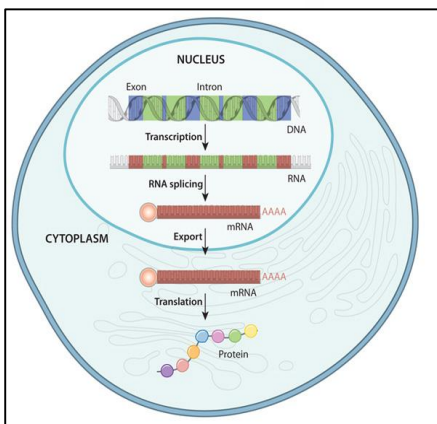
protein B



RNA C

protein C

GENE EXPRESSION



Ροή γενετικής πληροφορίας

Το γονίδιο\* περιέχει πληροφορίες για την παραγωγή ενός ή περισσότερων πολυπεπτιδίων

Το γονίδιο της β-σφαιρίνης περιέχει πληροφορίες για την παραγωγή του πολυπεπτιδίου της β-αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης.

Το μεγαλύτερο μέρος του γονιδιώματος (~75.0%) του ανθρώπου δεν κωδικοποιεί πρωτεΐνες

```

CCCTGTGGAGCCACCCCTAGGGTTGGCCA
ATCTACTCCAGGAGCAGGGAGGGCAGGAG
CCAGGGCTGGGCATAAAAAGTCAGGGCAGAG
CCATCTATTGCTTACATTGCTTCTGACAC
AACTGTGTCACCTAGCAACTCAACAGACA
CCATGGTGCACCTGACTCCTGAGGAGAAGT
CTGCCGTTACTGCCCTGTGGGCAAGGTGA
ACGTGGATGAAGTTGGTGGTGAAGCCCTGG
GCAGGTTGGTATCAAGGTTACAAGACAGGT
TTAAGGAGACCAATAGAACTGGGCATGTG
GAGACAGAGAAGACTCTTGGGTTCTGATA
GGCACTGACTCTCTGCTTATGGTCTAT
TTTCCCACCCCTAGGCTGCTGGTGGTCTAC
CCTTGGACCCAGAGGTTCTTTGAGTCCCTT
GGGGATCTGTCCACTCCTGATGCTGTATG
GGCAACCCTAAGGTGAAGGCTCATGGCAAG
AAAGTGCTCGGTGCCTTTAGTGATGGCCTG
GCTCACCTGGACAACCTCAAGGGCACCTTT
GCCACACTGAGTGAGCTGCACTGTGACAAG
CTGCACGTGGATCCTGAGAACTTCAGGCTG
AGTCTATGGGACCCCTGATGTTTCTTTCC
CCTCTCTTTCTATGGTTAAGTTCATGICAT
AGGAAGGGGAGGAAAGTACAGGGTACAGTTC
AGAAATGGGAACAGACAGCAATGATTGCATCA
GTGTGGAAGTCTCAGGATCGTTTTAGTTTC
TTTTATTGCTGTTCATAACAATGTTTTTC
TTTTGTTAATTCTGCTTCTCTTTTTTTTT
CTCTCCGCAATTTTACTATATACTATAA
TGCCTTAACATTTGTGTATAACAAAGGAAA
TATCTCTGAGATACATTAAGTAACCTAAAA
AAAAACTTTACACAGTCTGCCTAGTACATT
ACTATTTGGAATATATGTGTGCTIATTTGC
ATATTCATAAATCTCCCTACTTTATTTCTTC
TTATTTTAAATGATACATAATCATATAC
ATATTTATGGGTTAAAGTGAATGTTTAA
TATGTGTACACATATGACCAAAATCAGGGT
AATTTGCAATTTGTAATTTTAAAAAATGCT
TCTCTCTTTAATATACTTTTTTGTATTATC
TTATTTCTAATACTTTCCCTAATCTCTTTC
TTTCAGGGCAATAATGATACAATGATCAT
GCCTCTTTGCACCATTCTAAAGAAATAACAG
TGATAAATTTCTGGGTTAAGGCAATAGCAAT
ATTTCTGCATATAAATATTTCTGCATATAA
ATTGTAACATGATGTAAGAGGTTTCATATTC
CTAATAGCAGCTACAATCCAGCTACCATTTC
TGCCTTTATTTTATGTTGGGATAAGGCTG
GATTATCTGAGTCCAAGCTAGGCCCTTTT
GCTAATCATGTTCACTACTCTTATCTTCTCT
CCCACAGCTCCTGGGCAACGTCGTGCTG
TGTGCTGGCCATCACTTTGGCAAGAATT
CACCCCACCGTGCAGGCTGCCTATCAGAA
AGTGGTGGCTGGTGGCTAATGCCCTGGC
CCACAAGTATCACTAAGCTCGCTTCTTGC
TGTCCAATTTCTATTAAGGTTCCITGTT
CCCTAAGTCCAACTACTAACTGGGGGATA
TTATGAAGGGCTTGAAGCATCGATCTCG
CCTAATAAAAAACATTTATTTTCATGCAA
TGATGATTTAAATTTATTTCTGAAATTTTT
ACTAAAAAGGGAATGTGGGAGGTCAGTGCA
TTTTAAACATAAAGAAATGATGAGCTGTT
AAACCTTTGGGAAAATACACTATATCTTAAA
CTCCATGAAGAAGGTGAGGCTGCAACCAG
CTAATGCACATTTGGCAACAGCCCTGATGC
CTATGCCCTTATTCATCCCTCAGAAAAGGAT
TCTTGTAGAGGCTTGATTTGCAGGTTAAAG
TTTTGCTATGCTGATTTTACATTACTTAT
TGTTTTAGCTGTCTCATGAATGTCTTTTC

```

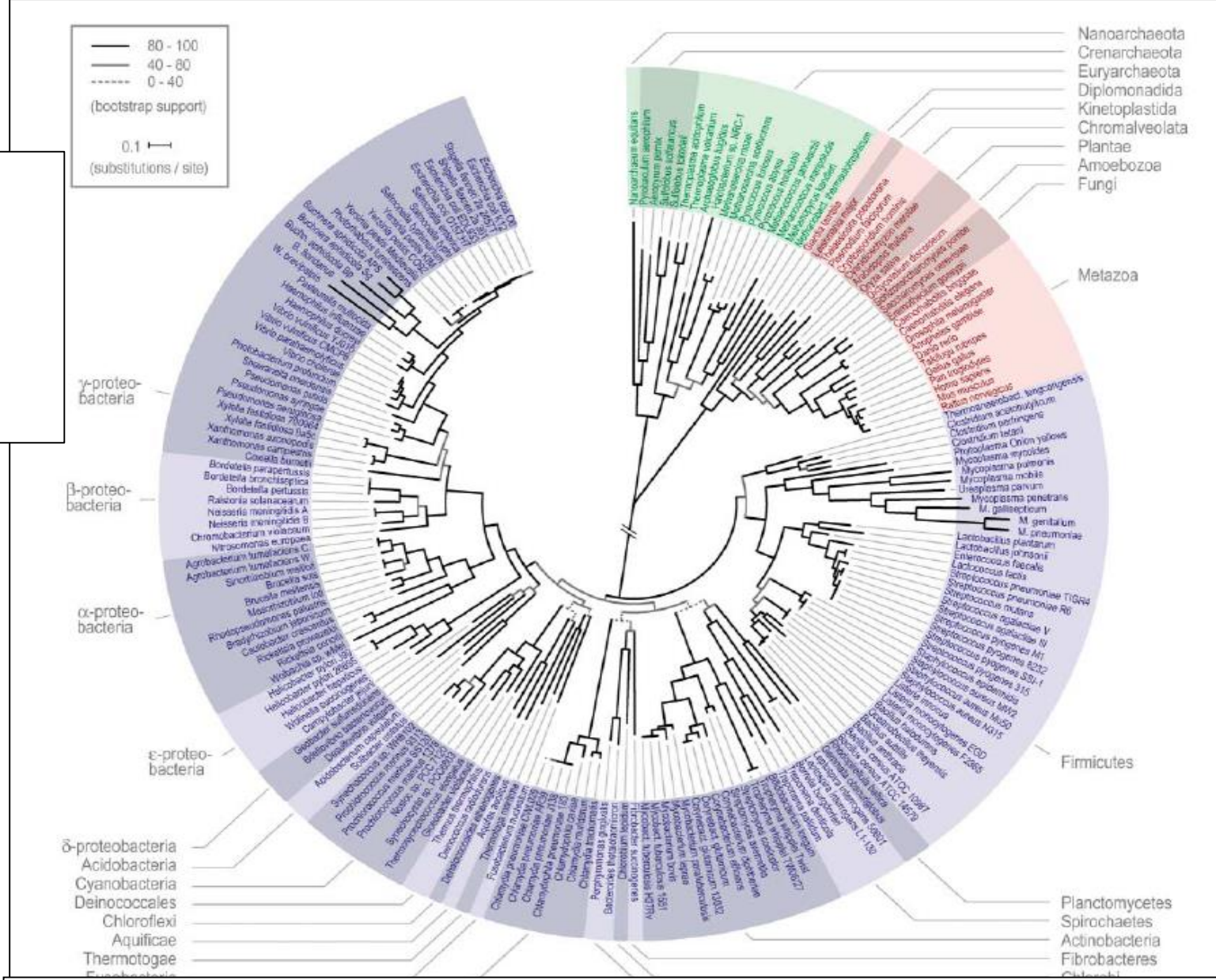
εξόνιο

ιντρόνιο

\*Αναφερόμαστε σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες (protein-coding genes)



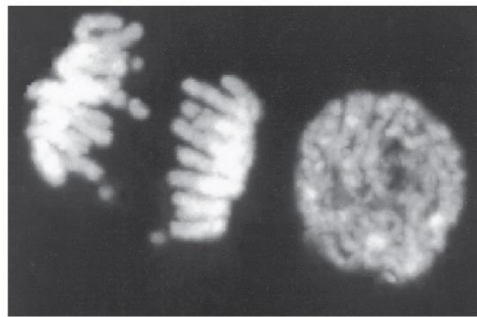
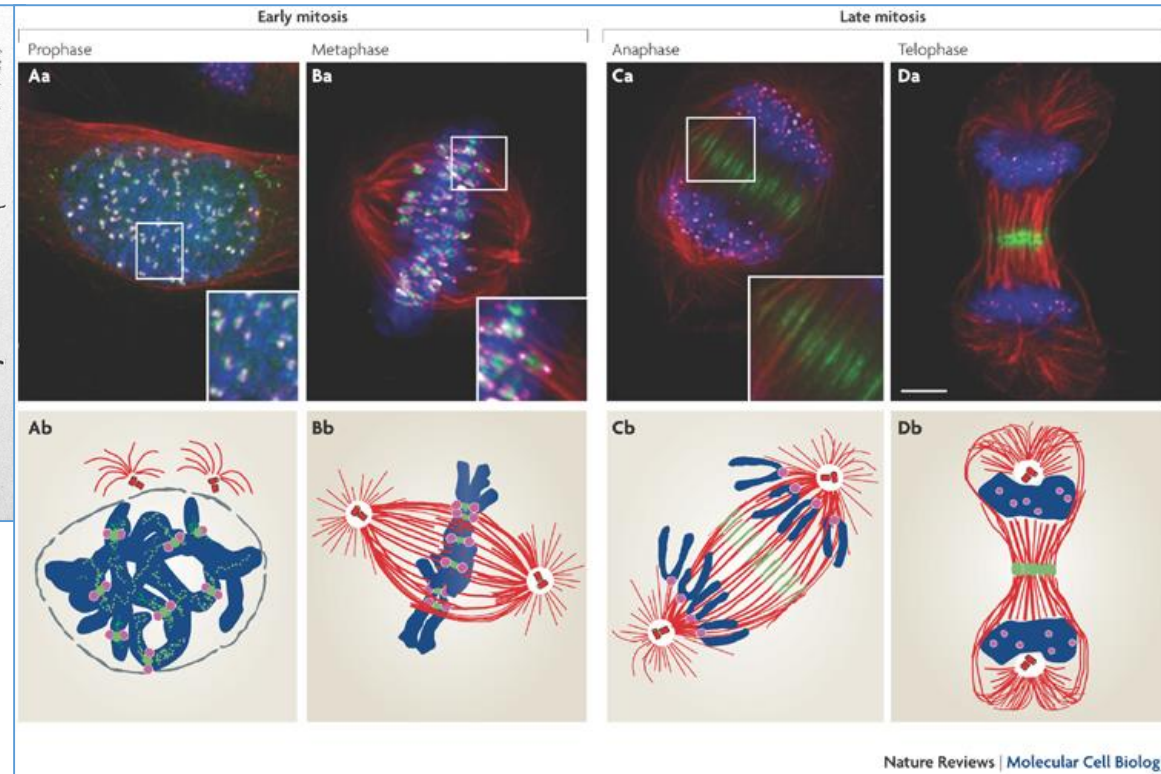
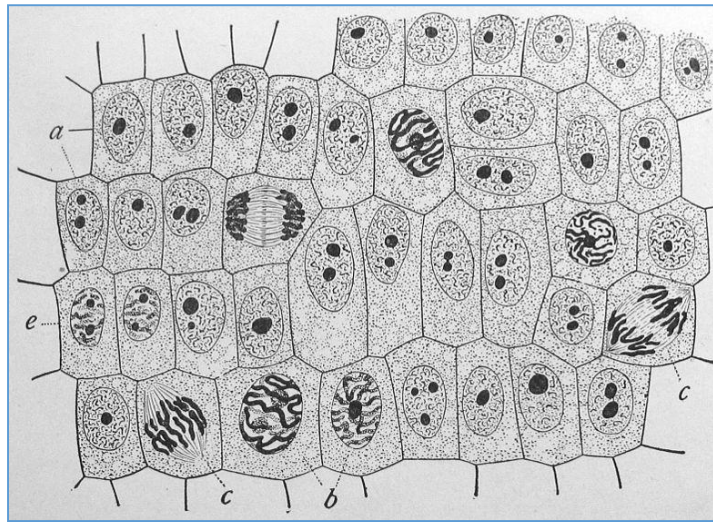
Η σύγκριση των ακολουθιών των πρωτεϊνών δείχνει την κοινή καταγωγή όλων των ειδών



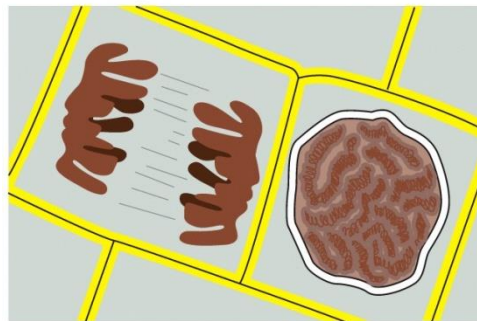
Φυλογενετικό δένδρο από 191 είδη με πλήρως γνωστή αλληλουχία γονιδιώματος. Οι συστοιχίσεις των ακολουθιών έχουν γίνει από 31 οικογένειες πρωτεϊνών που εμφανίζονται σε όλα τα είδη

## Πως είναι οργανωμένο το γενετικό υλικό στα κύτταρα?

Το γενετικό υλικό είναι οργανωμένο σε υπερμοριακούς νουκλεοπρωτεϊνικούς σχηματισμούς που ονομάζονται **χρωμοσώματα**



(A) dividing cell      nondividing cell

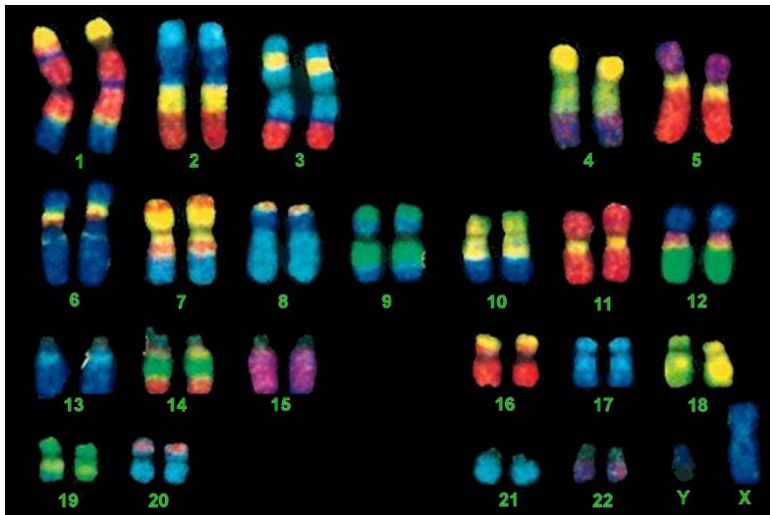
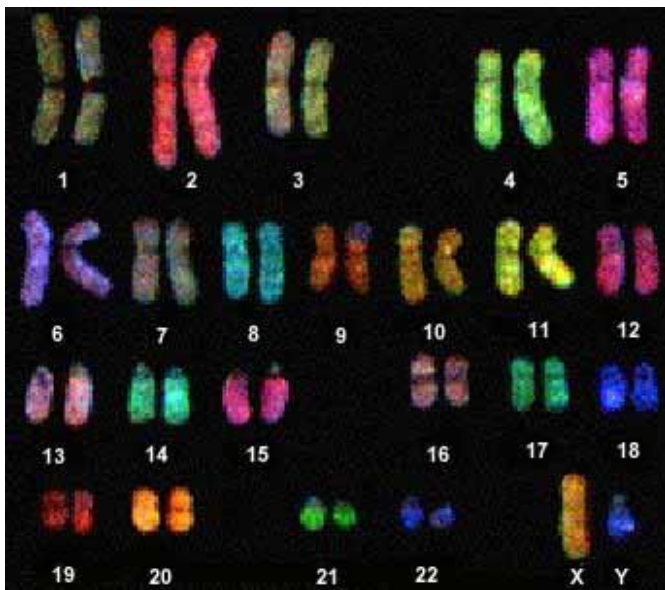


(B) 10 μm

Τα **χρωμοσώματα** είναι ορατά στο μικροσκόπιο μόνον στα κύτταρα που πολλαπλασιάζονται (κυτταρική διαίρεση)

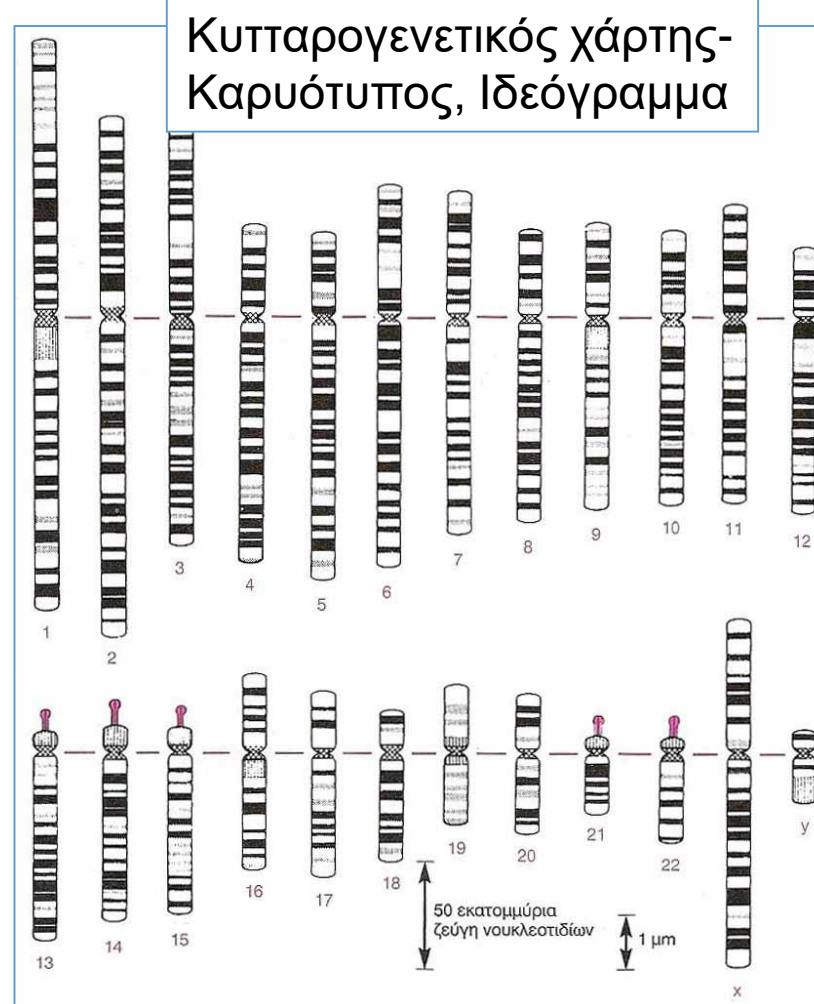
**ANIMATION**  
 Μιτωτική διαίρεση  
[https://www.youtube.com/watch?v=\\_ug2nYVfWvo](https://www.youtube.com/watch?v=_ug2nYVfWvo)

Figure 5-1 Essential Cell Biology, 4th ed. (© Garland Science 2014)



Τα μεταφασικά χρωμοσώματα «χρωματίζονται/σημαίνονται» με φθορίζουσες χρωστικές που προσκολλώνται στη διπλή έλικα DNA και είναι ορατά στο μικροσκόπιο φθορισμού

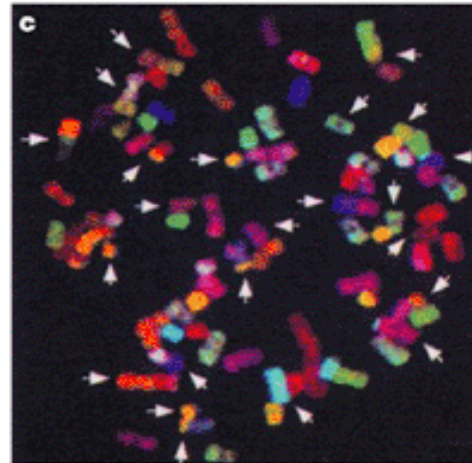
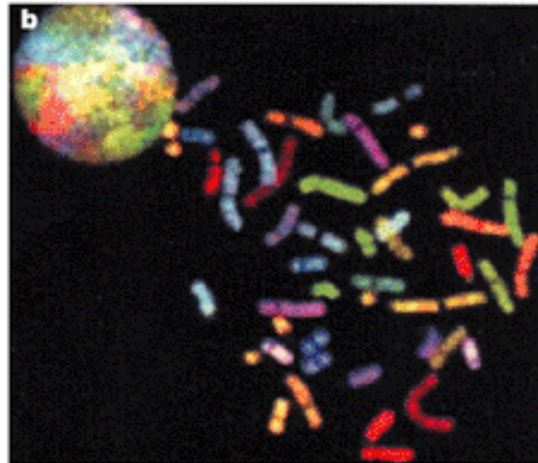
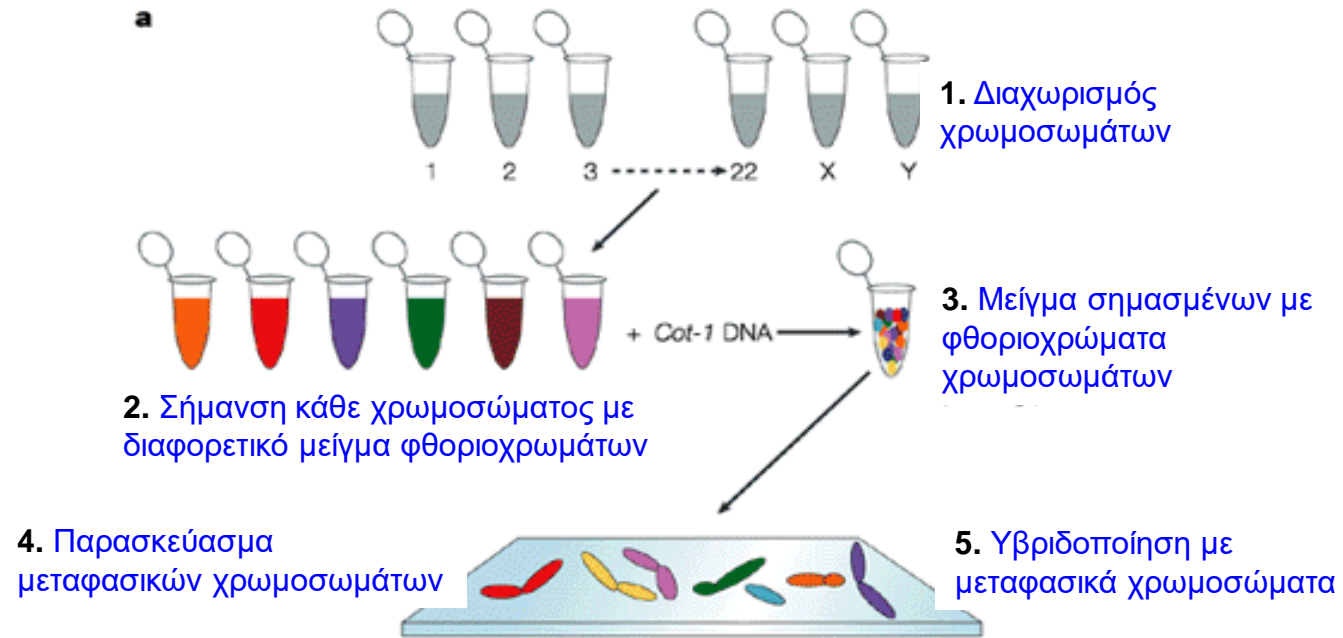
## Κυτταρογενετικός χάρτης-Καρυότυπος, Ιδεόγραμμα



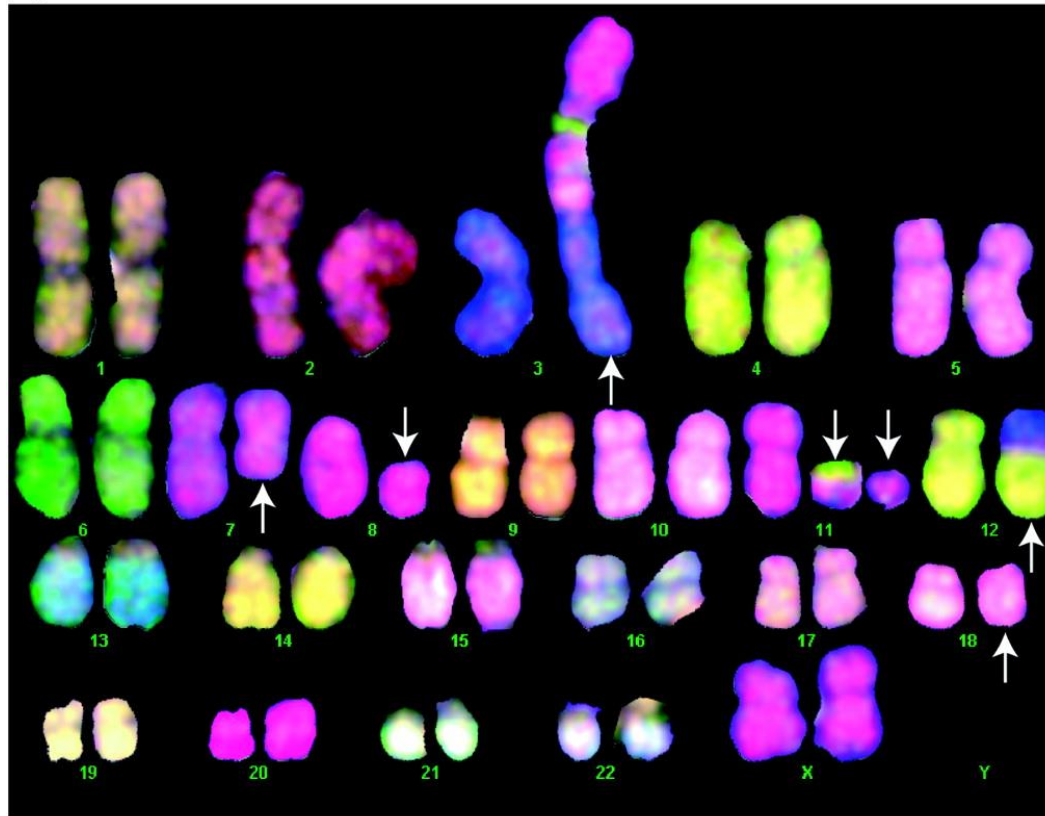
Το γονιδίωμα του ανθρώπου «συσκευάζεται» σε 24 χρωμοσώματα  
 Συνολικό μήκος:  $3 \times 10^9$  bp (απλοειδές γονιδίωμα)



# Υβριδοποίηση μεταφασικών χρωμοσωμάτων με χρωμοσωμο-ειδικά ανιχνευτικά μόρια DNA μετά από σήμανση με φθορίζουσες χρωστικές (φθοριοχρώματα)



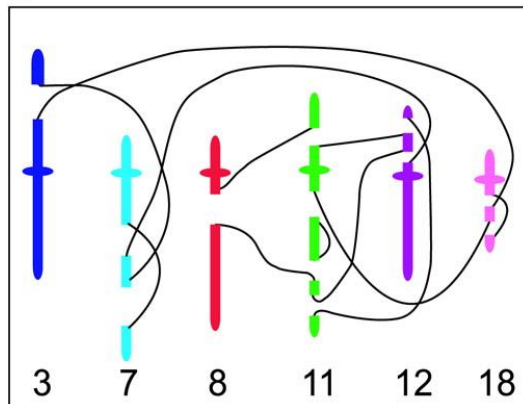
A



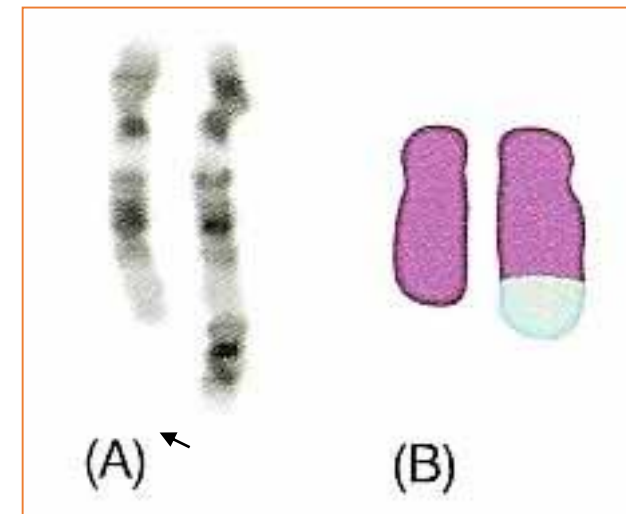
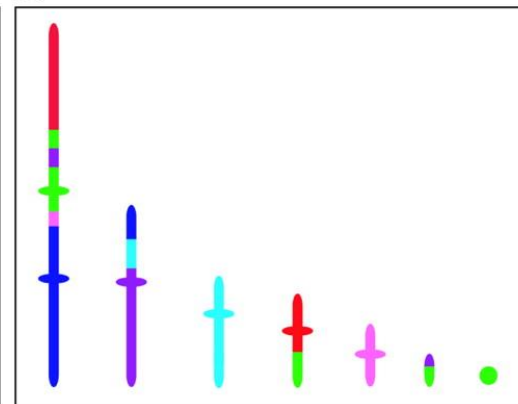
Χρησιμοποιώντας περισσότερες από μια χρωστικές, κάθε χρωμόσωμα αποκτά το δικό του «πρότυπο χρώσης».

Οι τυχόν αναδιατάξεις του χρωμοσωματικού DNA εντοπίζονται με τη σύγκριση του φυσιολογικού προτύπου με το μη-φυσιολογικό

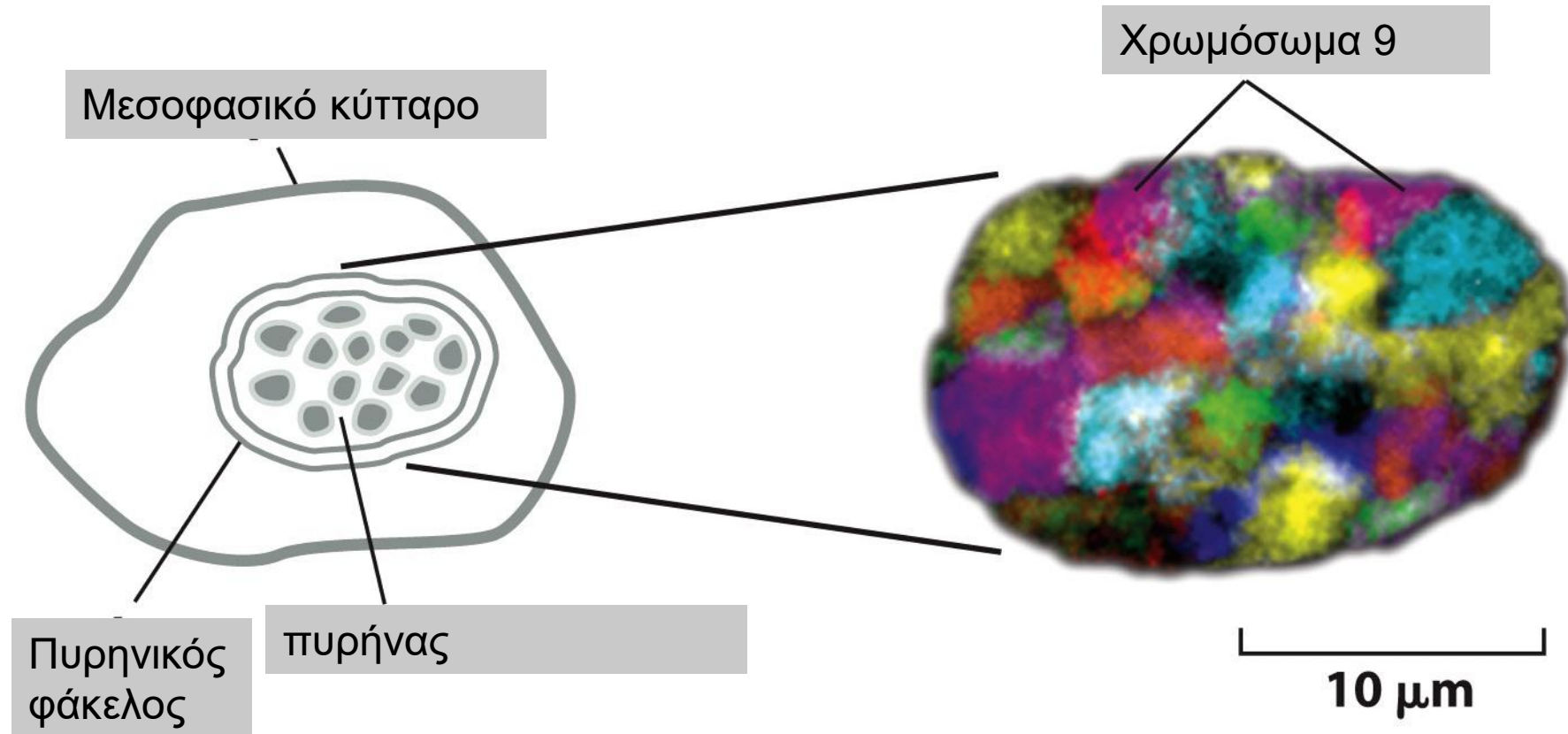
B

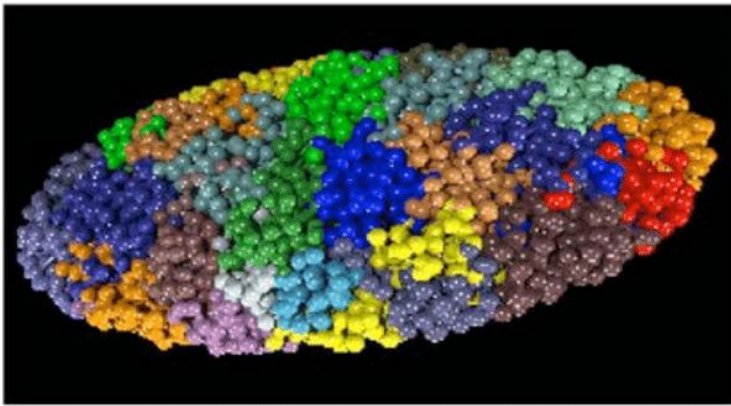


C



Στο **μεσοφασικό** πυρήνα τα χρωμοσώματα καταλαμβάνουν συγκεκριμένες θέσεις (επικράτειες). Τα ομόλογα χρωμοσώματα δεν είναι απαραίτητο να βρίσκονται κοντά το ένα στο άλλο.





Chromosome territories in a human fibroblast. Computer simulation of the distribution of all chromosomes in the nucleus of a human quiescent fibroblast, based on a chromatin painting experiment in which all chromosomes were visualized by fluorescent *in situ* hybridization.

Albiez H, et al. Chromatin domains and the interchromatin compartment form structurally defined and functionally interacting nuclear networks. *Chromosome Res.* 2006;14(7):707-33. doi: 10.1007/s10577-006-1086-x. Epub 2006 Nov 22. PMID: 17115328.

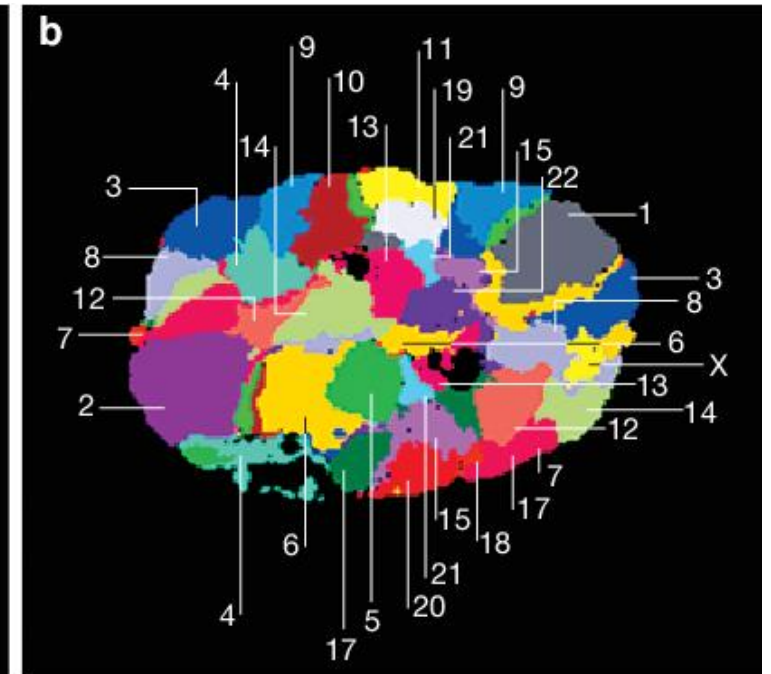
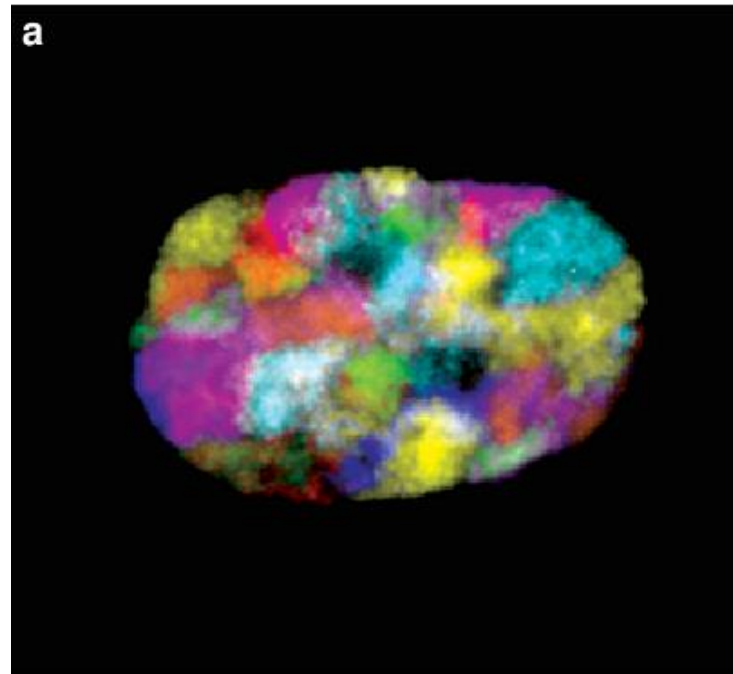
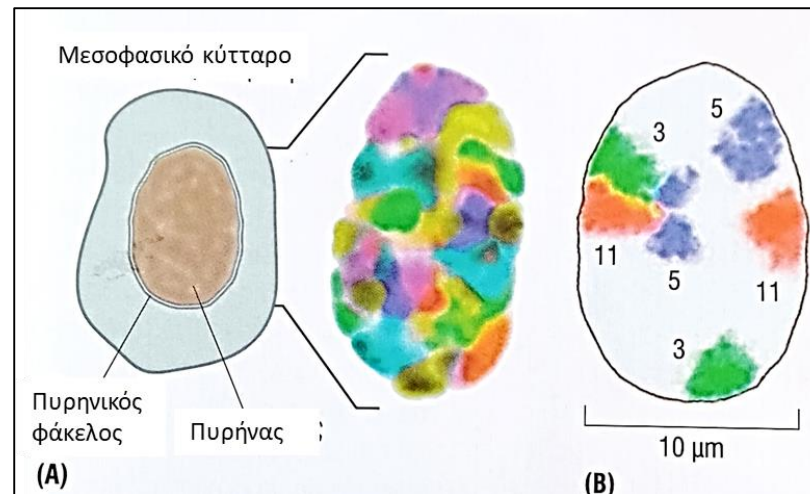


Figure 5 | **Studying genome organization using three-dimensional fluorescence *in situ***

Studying genome organization using three-dimensional fluorescence *in situ* hybridization. All the chromosome territories that make up the human genome can be visualized simultaneously in intact interphase nuclei, each in a different color. Some of the dark regions represent unstained nucleoli.



Published in *Nature Reviews Genetics* 2005  
[The new cytogenetics: blurring the boundaries with molecular biology](#) M. Speicher, N. Carter

Meaburn, K., Misteli, T. Chromosome territories. *Nature* **445**, 379–381 (2007).  
<https://doi.org/10.1038/445379a>

Πώς συσχετίζονται το μέγεθος του γονιδιώματος, ο αριθμός των γονιδίων και η πολυπλοκότητα της βιολογικής οργάνωσης;

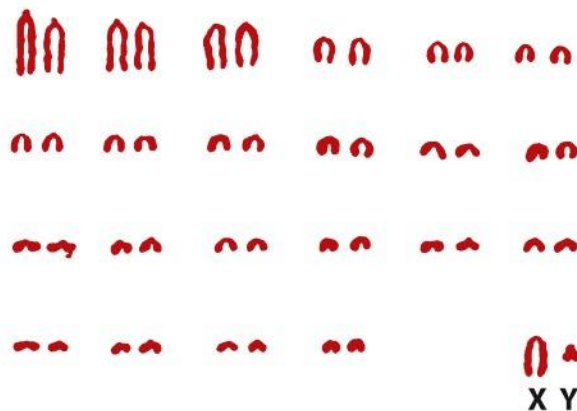


Μέγεθος απλοειδούς γονιδιώματος/αριθμός γονιδίων/αξιοποίηση γενετικής πληροφορίας

Συγγενικά μεταξύ τους είδη, έχουν παραπλήσιο αριθμό χρωμοσωμάτων;



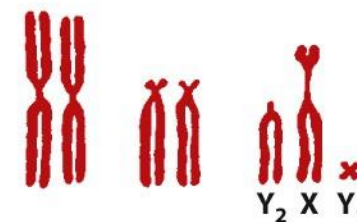
Chinese muntjac



24 χρωμοσώματα



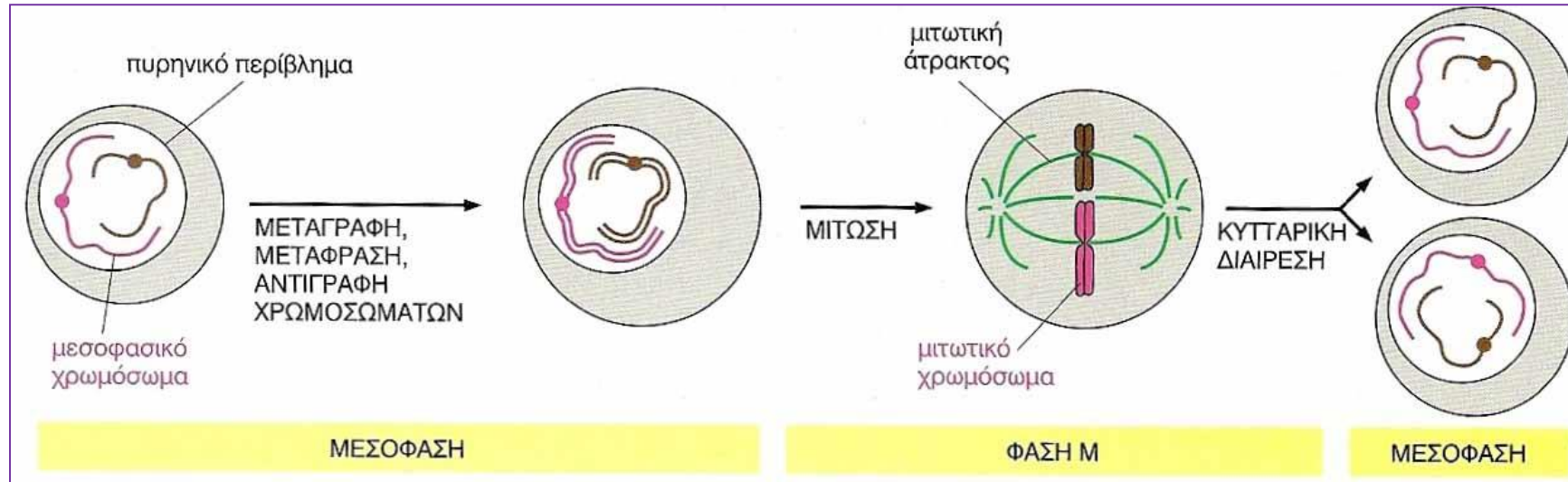
Indian muntjac



5 χρωμοσώματα

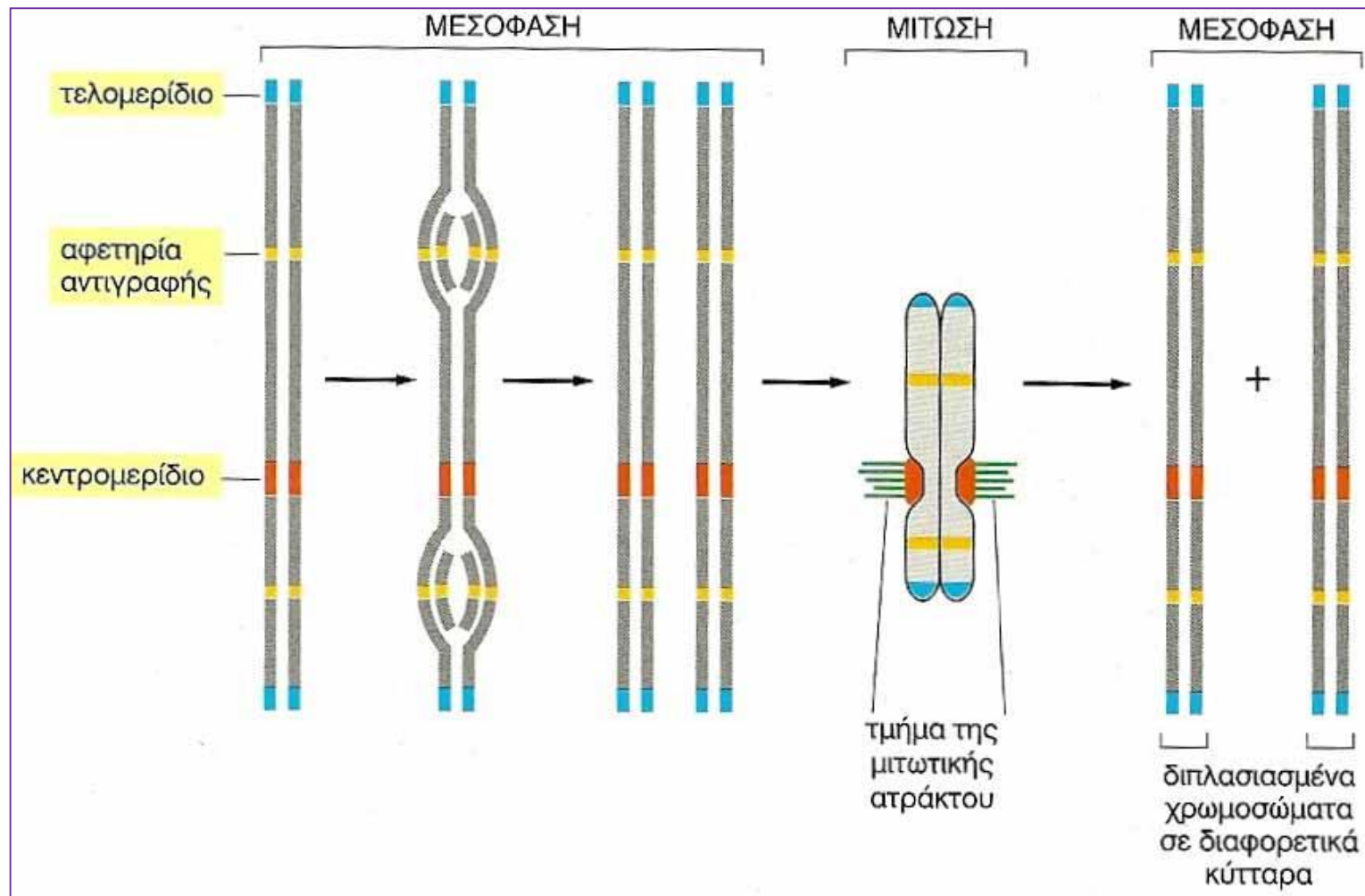
Ο αριθμός των χρωμοσωμάτων μπορεί να διαφέρει κατά πολύ ανάμεσα σε δύο συγγενή είδη, όχι όμως και η συνολική γενετική πληροφορία και το συνολικό χρωμοσωματικό μέγεθος

Πως συσχετίζονται ο αριθμός των χρωμοσωμάτων και η κυτταρική διαίρεση?



## Κυτταρικός κύκλος

Ποιες χρωσωματικές περιοχές είναι απόλυτα απαραίτητες για τον διπλασιασμό ενός χρωμοσώματος;

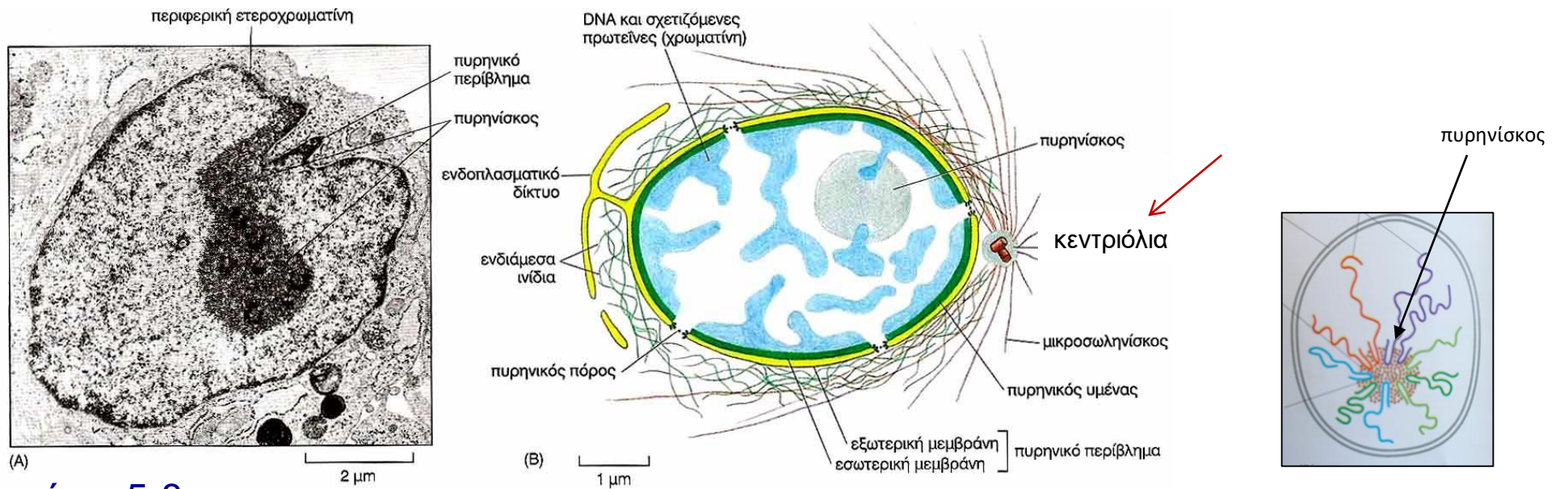


Χρωσωματικές περιοχές που είναι απαραίτητες για το φυσιολογικό κύκλο της ζωής ενός χρωμοσώματος:

- Κεντρομερές
- Τελομερή
- Σημεία έναρξης αντιγραφής



Τι χώρο καταλαμβάνει το σετ των χρωμοσωμάτων στη μεσόφαση και κατά την κυτταρική διαίρεση?

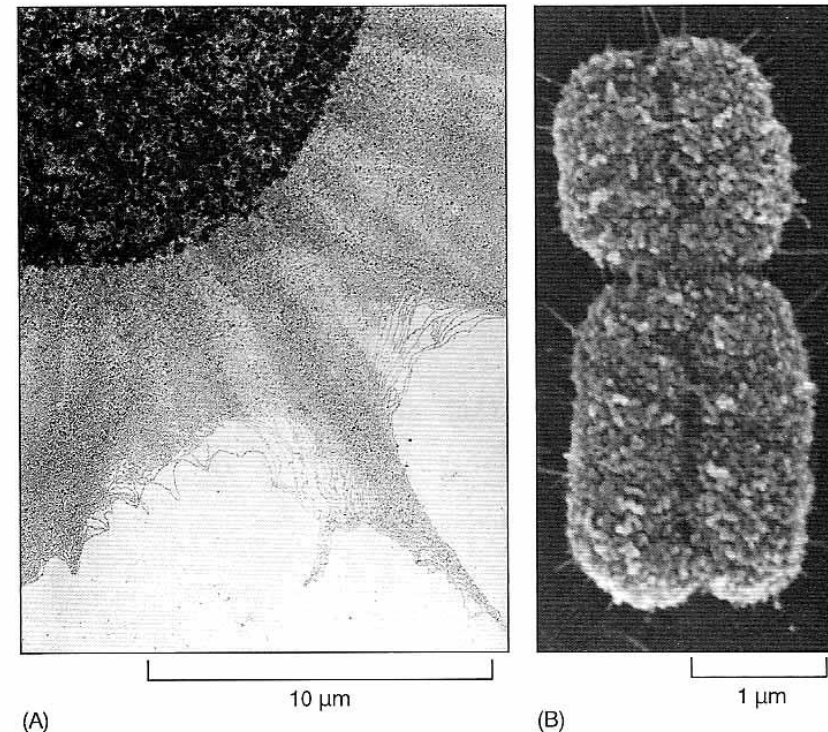


Διάμετρος πυρήνα: 5-8  $\mu\text{m}$   
 Συνολικό μήκος των μορίων DNA/πυρήνα: 2 m

Κατά την κυτταρική διαίρεση το  
 χρωμοσωματικό DNA συμπυκνώνεται  
 κατά  $\sim 10^3$ - $10^4$  φορές

Από κάθε χρωμόσωμα δημιουργούνται  
 δύο χρωματίδες

Ακροκεντρικά  
 χρωμοσώματα  
 στον άνθρωπο:  
 13, 14, 15, 21,  
 22

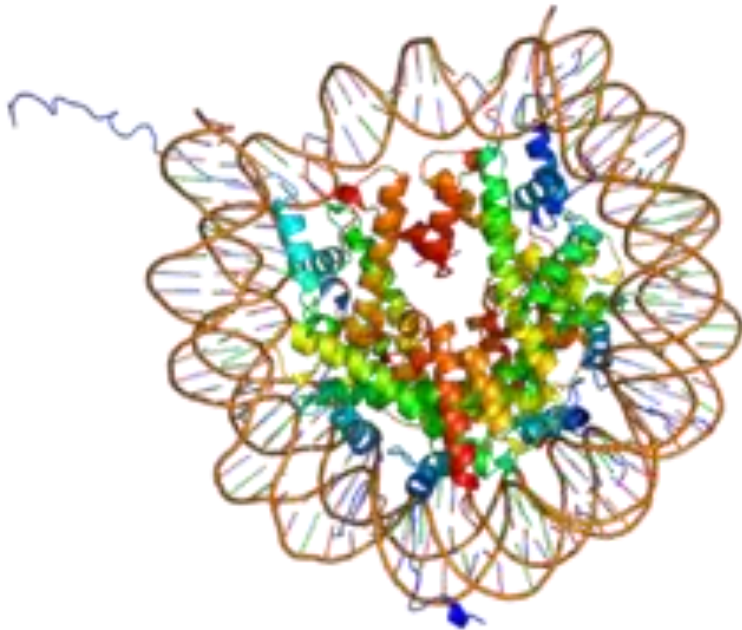


Από τι αποτελούνται τα χρωμοσώματα και πως οργανώνεται το γενετικό υλικό;

# Χρωματίνη: Χρωμοσωματικό DNA + ιστόνες + μη-ιστόνες

Μάζα ιστονών = μάζα DNA

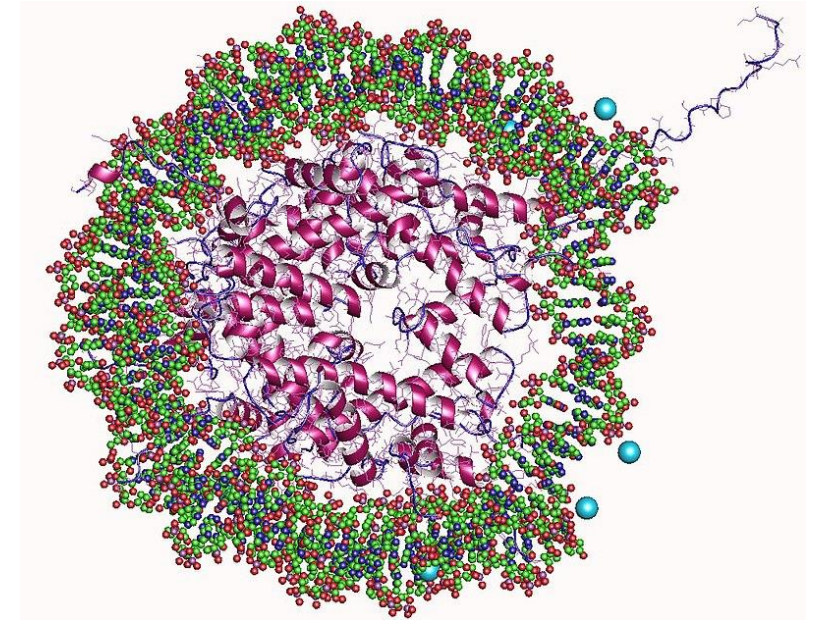
~  $60 \times 10^6$  μόρια / είδος ιστόνης / πυρήνα κυττάρου



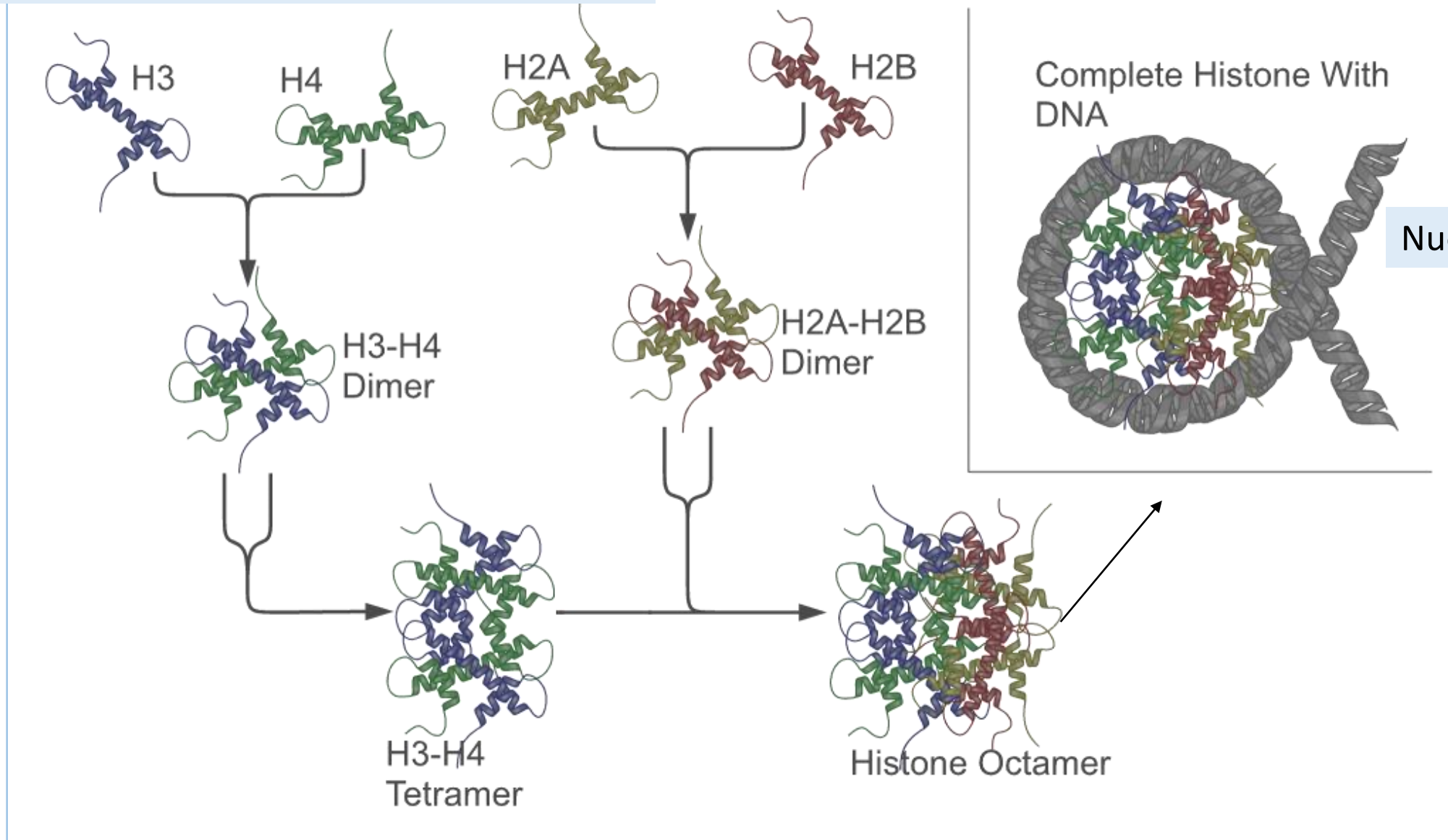
Πυρήνας νουκλεοσώματος  
(nucleosome core)

Πυρήνας νουκλεοσώματος =  
146 bp DNA +  
H2A  
H2B  
H3  
H4

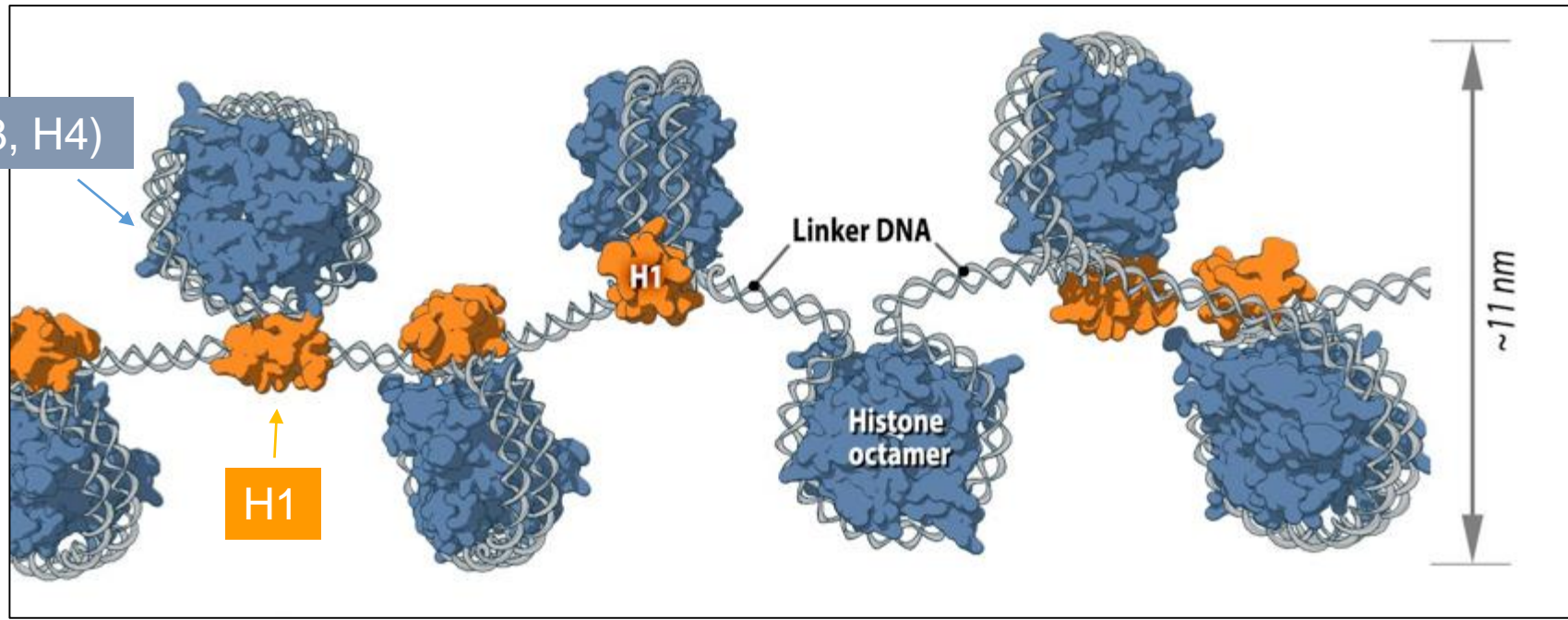
x2



## Τα στάδια συγκρότησης ενός νουκλεοσώματος



2x (H2A, H2B, H3, H4)



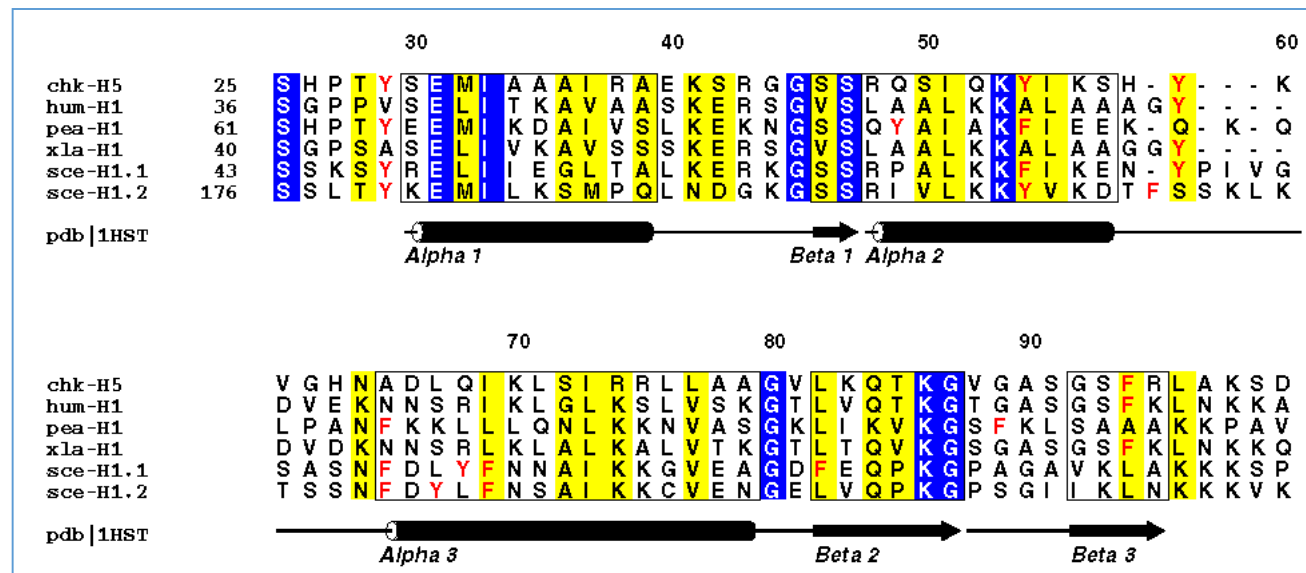
The **nucleosome** is the smallest structural component of chromatin, and is produced through interactions between DNA and histone proteins. Here, a histone octamer is formed from the histones **H2A, H2B, H3 and H4**, although in some cases other histone variants may also be found in the core (e.g., H2A.Z, MacroH2A, H2a.Bbd, H2A.lap1, H2A.X, H3.3, CenH3 and others). **A 147bp segment of DNA** then wraps around the histone octamer 1.75 times, thus completing the formation of a single nucleosome.

Here, adjacent nucleosomes are connected via “**linker DNA**”, which is usually bound to **the H1 histone** and is between **20-80 bps long**. Additionally, flexible histone tails which originate from the histone octamer extend away from nucleosomal DNA and can interact with other nucleosomes, stabilizing more complex 3D structures. In other words, specific nucleosomes can be far apart with respect to their linear sequence, but within interacting distance in the context of higher order chromatin structure.

**Ιστόνες:** Μικρές, εξελικτικά πολύ συντηρημένες πρωτεΐνες φορτισμένες θετικά λόγω πολλών κατάλοιπων *Arg* (R) & *Lys* (K)

```

1   MSSKQQWVSSAIQSDSSGRSLSNVNRLAGDQQSINDRALS
      ↓ ↓           ↓ ↓           ↓ ↓ ↓
41  LLQRTRATKNLFPREERRRYESSKSDLDIETDYEDQAGN
              ↓           ↓           ↓ ↓ ↓
81  EIETENEEEAEMETEVPAPVRTHSYALDRYVRQKRREKQ
      ↓           ↓           ↓           ↓ ↓ ↓
121 RKQSLKRVEKKYTPSELALYEIRKYQRSTDLLISKIPFAR
              ↓           ↓           ↓ ↓ ↓
161 LVKEVTDEFTTKDQDLRWQSMAIMALQEASEAYLVGLLEH
              ↓           ↓ ↓ ↓
201 TNLLALHAKRITIMKKDMQLARRIRGQFI
  
```



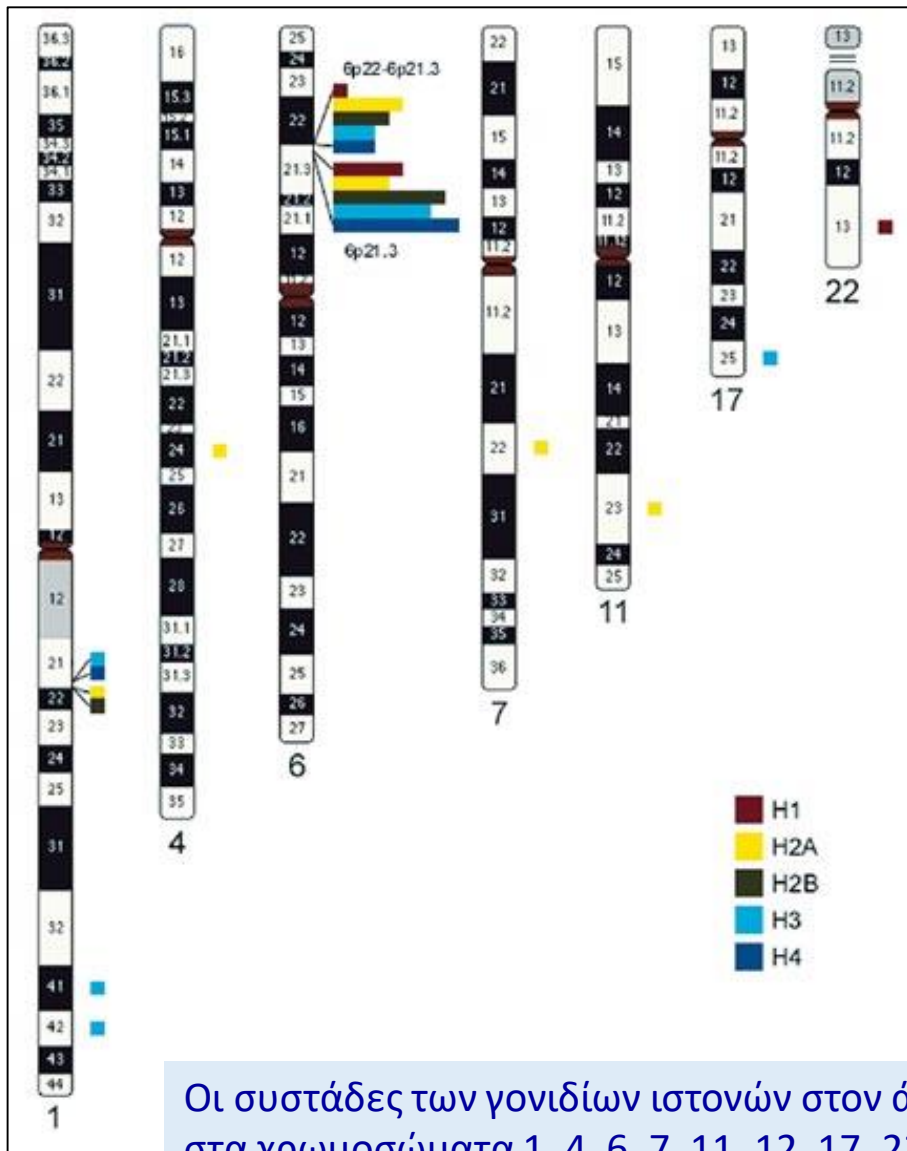
## Ιστούνες, γονίδια και ψευδογονίδια ιστονών στον άνθρωπο

Super family	Family	Εξαρτώμενα από την αντιγραφή γονίδια*	Ανεξάρτητα από την αντιγραφή Γονίδια **	Ψευδογονίδια
Linker	H1	H1-1, H1-2, H1-3, H1-4, H1-5, H1-6	H1-0, H1-7, H1-8, H1-10	H1-9P, H1-12P
Core	H2A	H2AC1, H2AC4, H2AC6, H2AC7, H2AC8, H2AC11, H2AC12, H2AC13, H2AC14, H2AC15, H2AC16, H2AC17, H2AC18, H2AC19, H2AC20, H2AC21, H2AC25	H2AZ1, H2AZ2, MACROH2A1, MACROH2A2, H2AX, H2AJ, H2AB1, H2AB2, H2AB3, H2AP, H2AL1Q, H2AL3	H2AC2P, H2AC3P, H2AC5P, H2AC9P, H2AC10P, H2AQ1P, H2AL1MP
	H2B	H2BC1, H2BC3, H2BC4, H2BC5, H2BC6, H2BC7, H2BC8, H2BC9, H2BC10, H2BC11, H2BC12, H2BC13, H2BC14, H2BC15, H2BC17, H2BC18, H2BC21, H2BC26, H2BC12L	H2BK1, H2BW1, H2BW2, H2BW3P, H2BN1	H2BC2P, H2BC16P, H2BC19P, H2BC20P, H2BC27P, H2BL1P, H2BW3P, H2BW4P
	H3	H3C1, H3C2, H3C3, H3C4, H3C6, H3C7, H3C8, H3C10, H3C11, H3C12, H3C13, H3C14, H3C15, H3-4	H3-3A, H3-3B, H3-5, H3-7, H3Y1, H3Y2, CENPA	H3C5P, H3C9P, H3P16, H3P44
	H4	H4C1, H4C2, H4C3, H4C4, H4C5, H4C6, H4C7, H4C8, H4C9, H4C11, H4C12, H4C13, H4C14, H4C15	H4C16	H4C10P

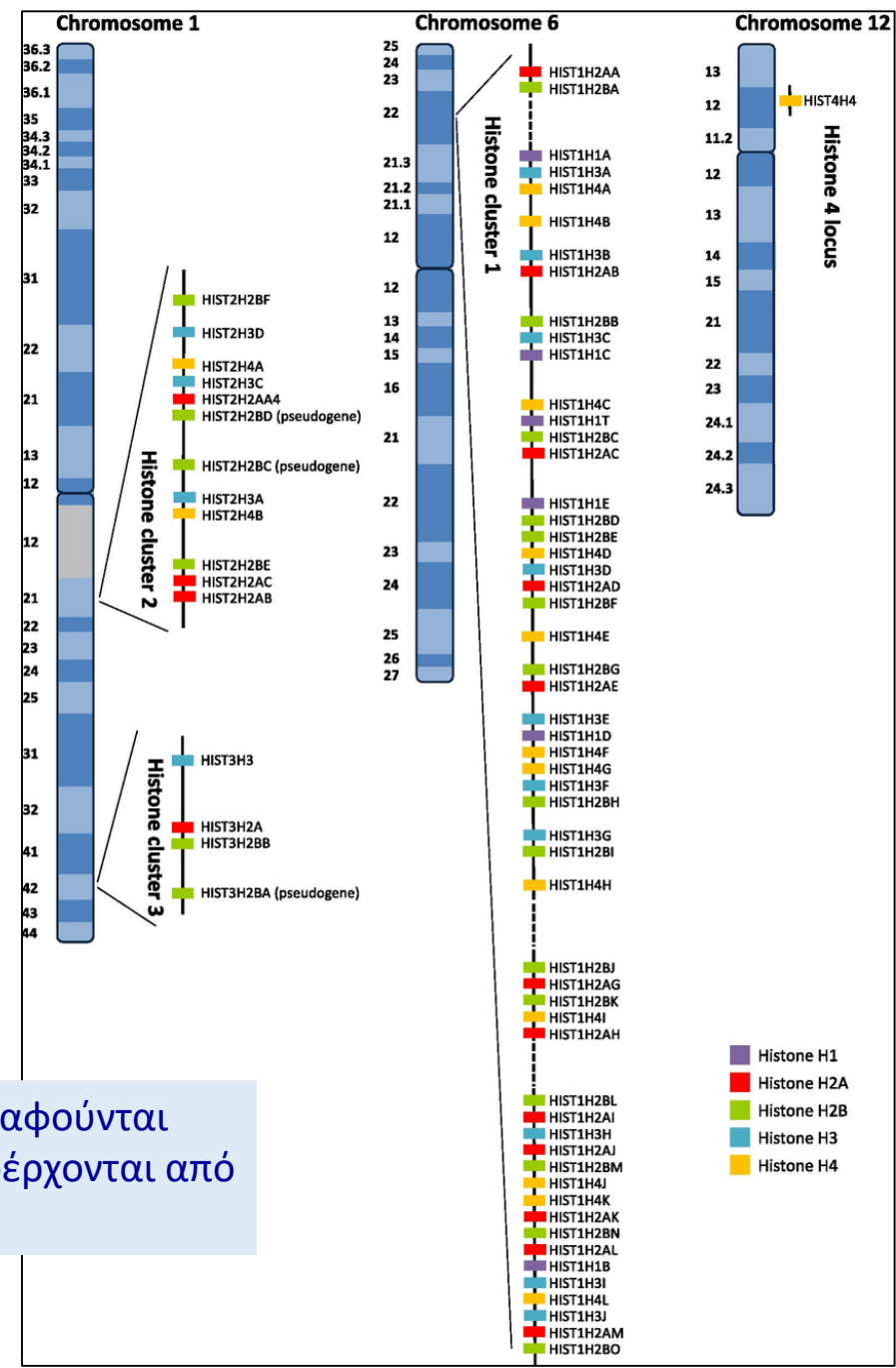
\* Εκφράζονται κατά την S φάση του κυτταρικού κύκλου, δεν έχουν ιντρόνια

\*\* Εκφράζονται ανεξάρτητα από τη φάση του κυτταρικού κύκλου, έχουν ιντρόνια





Οι συστάδες των γονιδίων ιστονών στον άνθρωπο χαρτογραφούνται στα χρωμοσώματα 1, 4, 6, 7, 11, 12, 17, 22. Εξελικτικά, προέρχονται από διαδοχικούς γονιδιακούς διπλασιασμούς.



# Επίπεδα οργάνωσης/συσκευασίας της χρωματίνης



μια μικρή περιοχή της διπλής έλικας του DNA

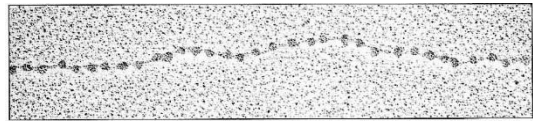


2 nm

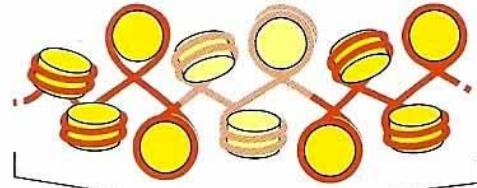
χρωματίνη στη μορφή «χάντρες πάνω σ' ένα κορδόνι»



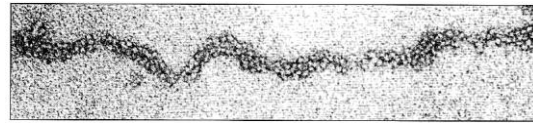
11 nm



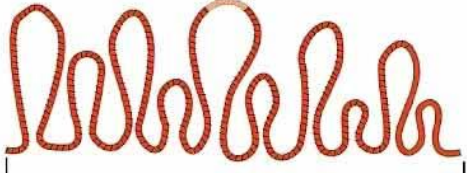
ίνα χρωματίνης διαμέτρου 30 nm από συσκευασμένα νουκλεοσωμάτια



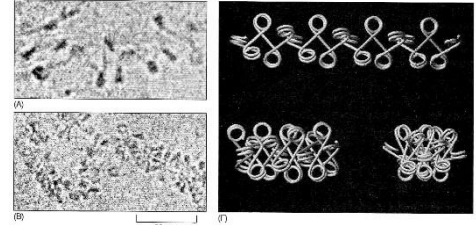
30 nm



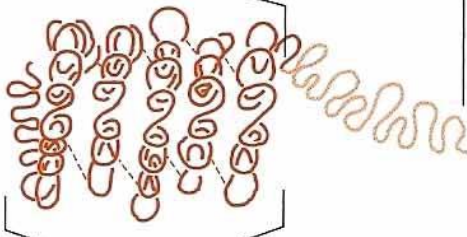
διατομή ενός χρωμοσώματος σε εκτεταμένη μορφή



300 nm

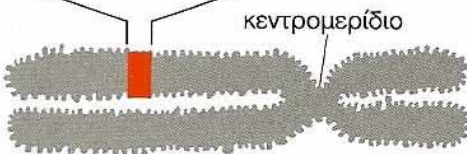


διατομή ενός συμπυκνωμένου χρωμοσώματος



700 nm

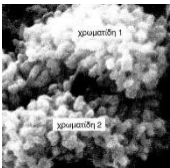
ένα ολόκληρο μιτωτικό χρωμόσωμα



κεντρομερίδιο

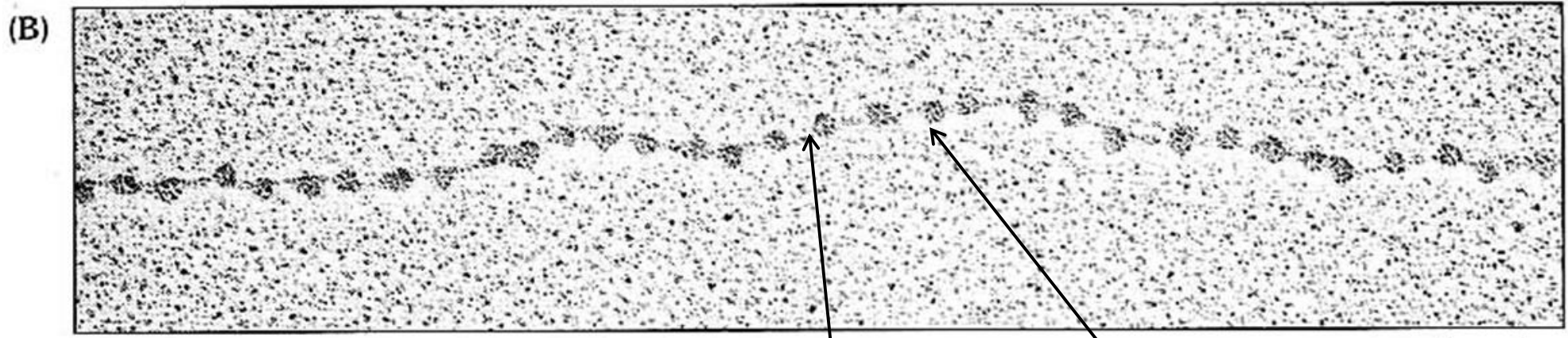
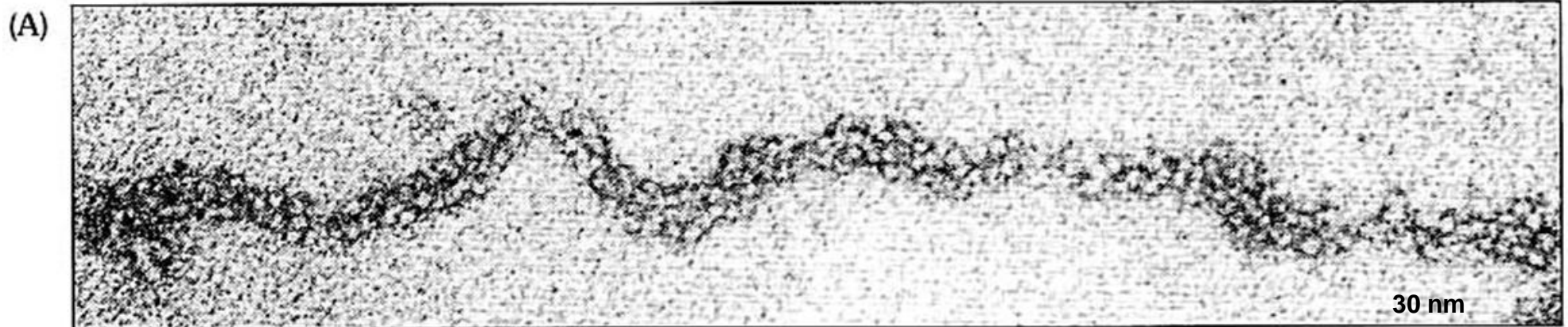
1400 nm

χρωματίδες



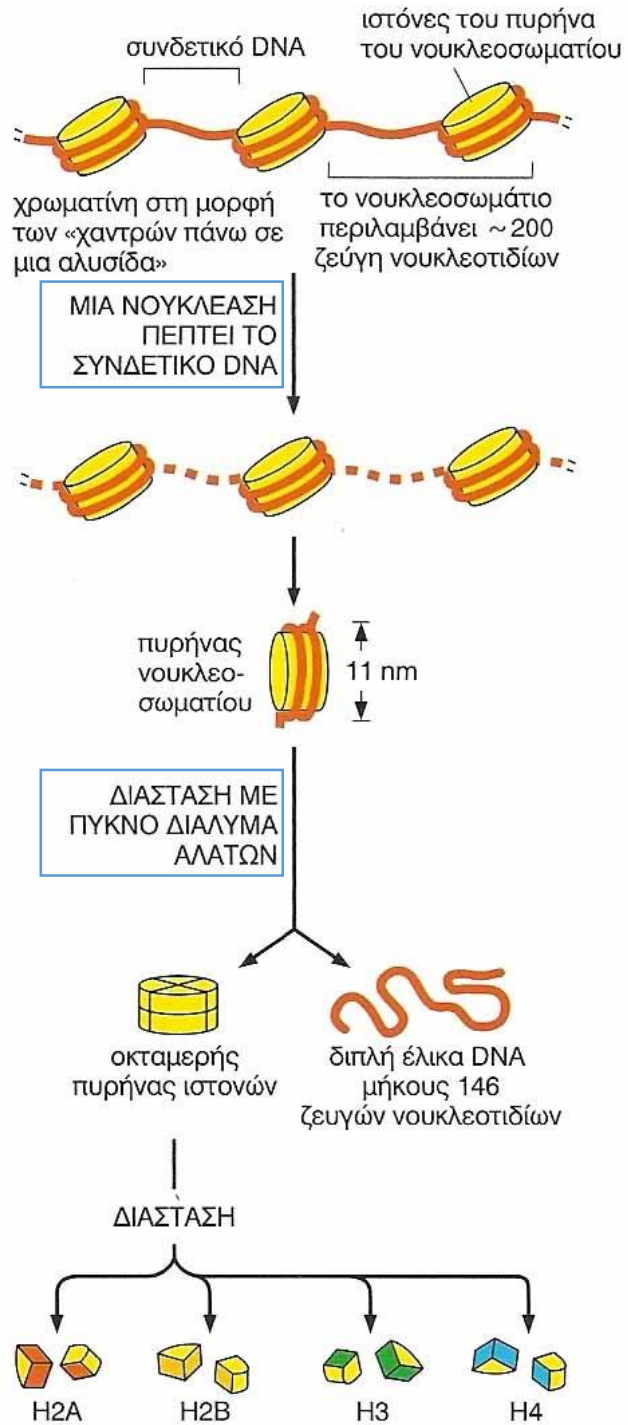
ΣΥΝΟΛΙΚΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ: ΚΑΘΕ ΜΟΡΙΟ DNA ΕΧΕΙ ΣΥΣΚΕΥΑΣΤΕΙ ΣΕ ΕΝΑ ΜΙΤΩΤΙΚΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΕΙΝΑΙ 10,000 ΦΟΡΕΣ ΒΡΑΧΥΤΕΡΟ ΑΠΟ ΤΟ ΜΟΡΙΟ ΤΟΥ DNA

(A): Ινα χρωματίνης, (B): Νουκλεοσώματα (με ΗΜ)

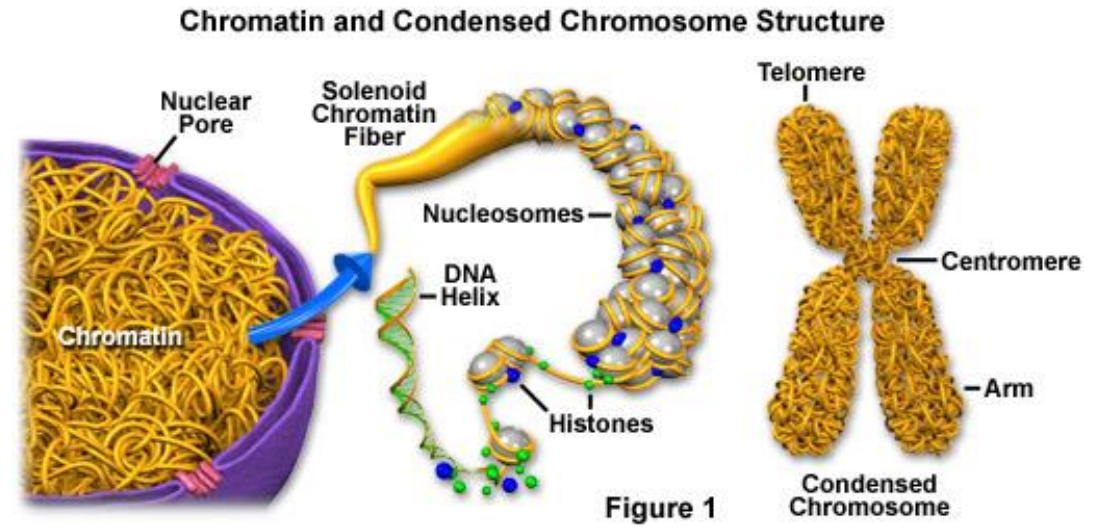


Συνδετικό (linker) DNA  
Πυρήνας νουκλεοσώματος

50 nm



## Σύσταση νουκλεοσώματος



# Δομή του πυρήνα του νουκλεοσώματος

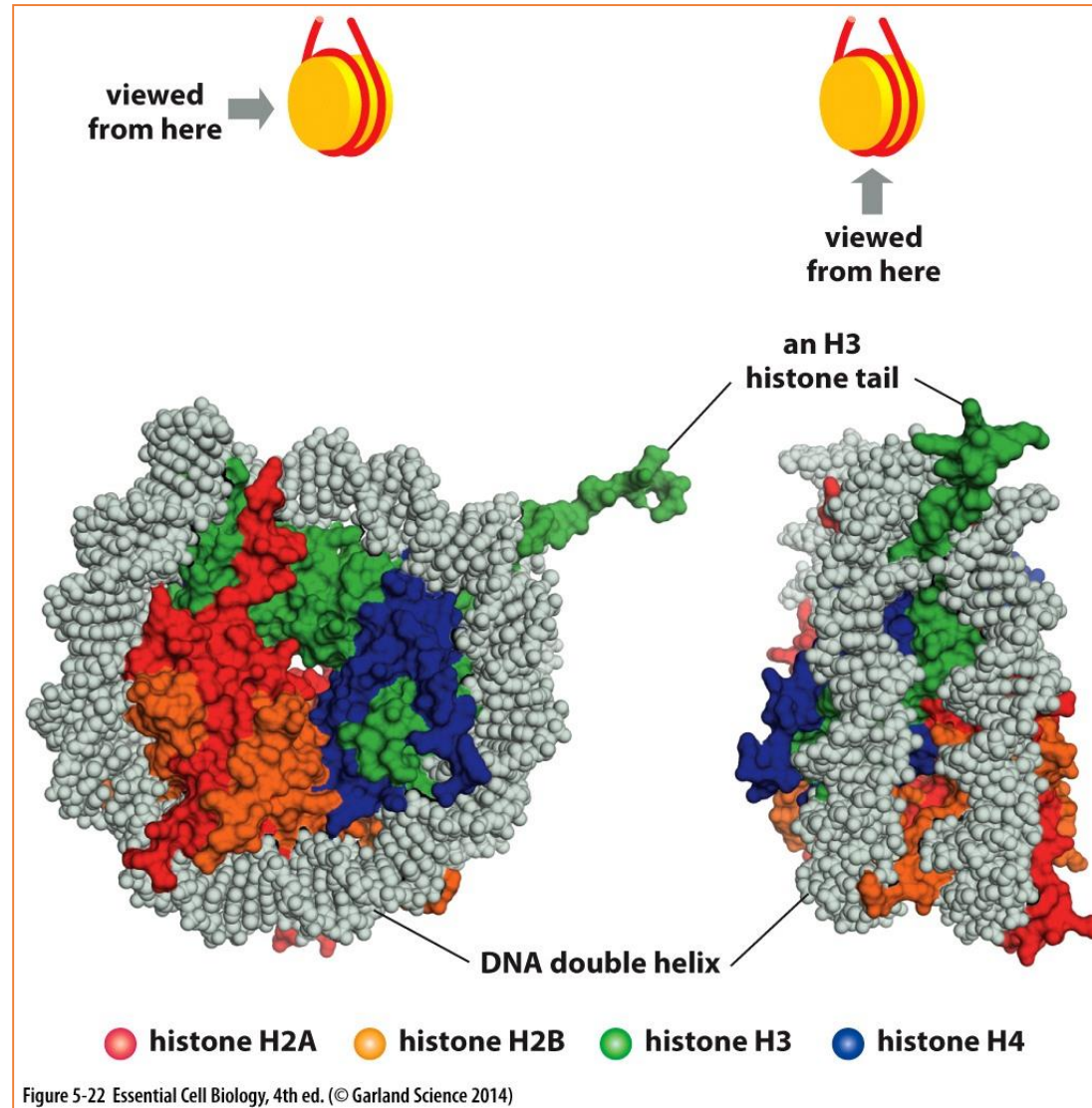
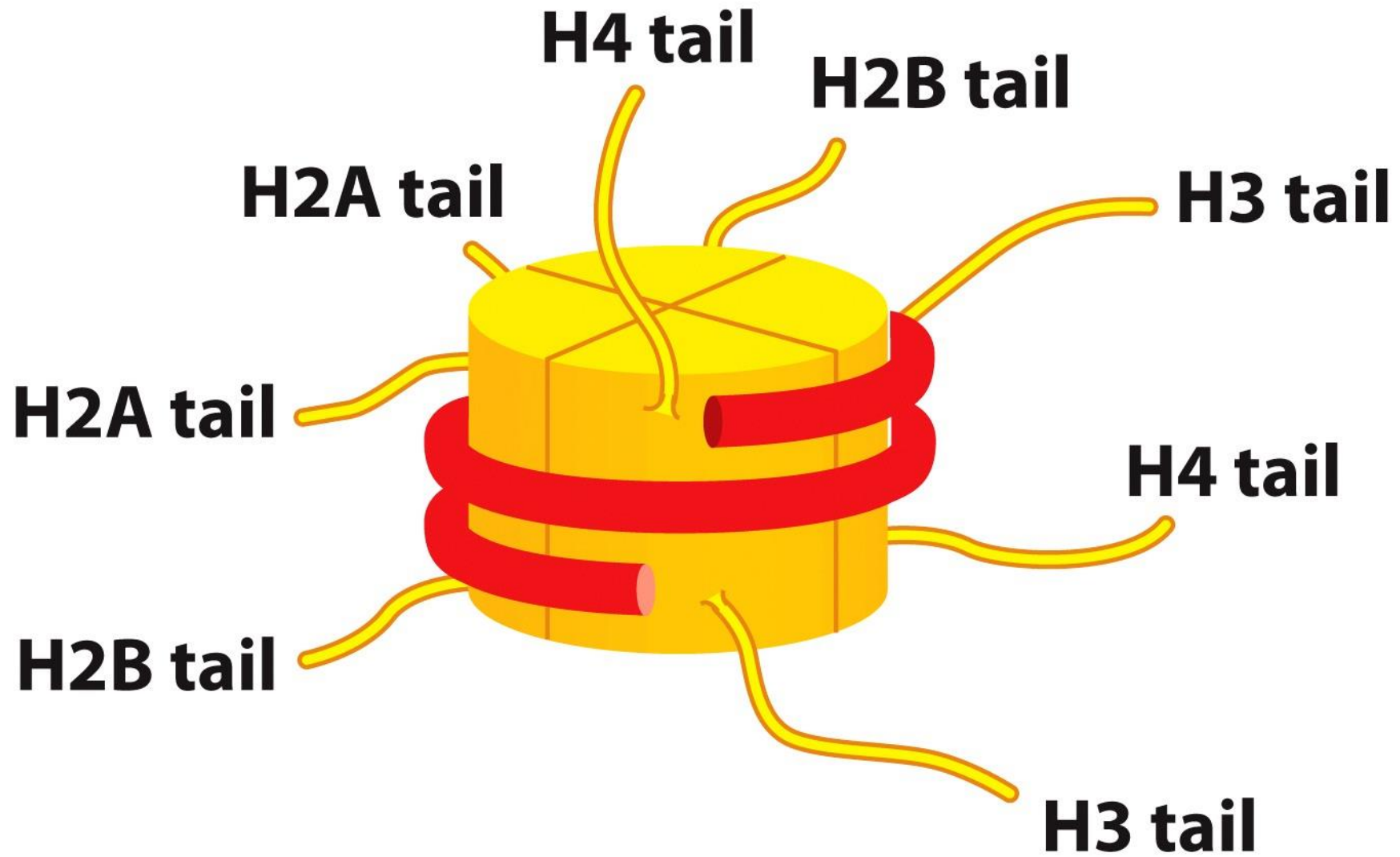


Figure 5-22 Essential Cell Biology, 4th ed. (© Garland Science 2014)

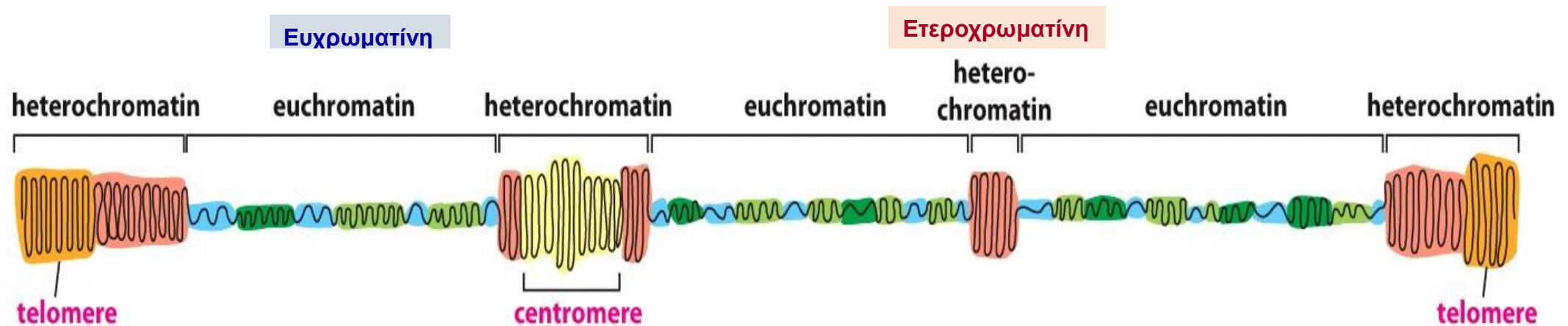


Τα αμινοτελικά άκρα των ιστονών εξέχουν του νουκλεοσώματος

Πως διαφοροποιούνται (διακρίνονται λειτουργικά) οι ενεργές με τις ανενεργές περιοχές του χρωμοσώματος;

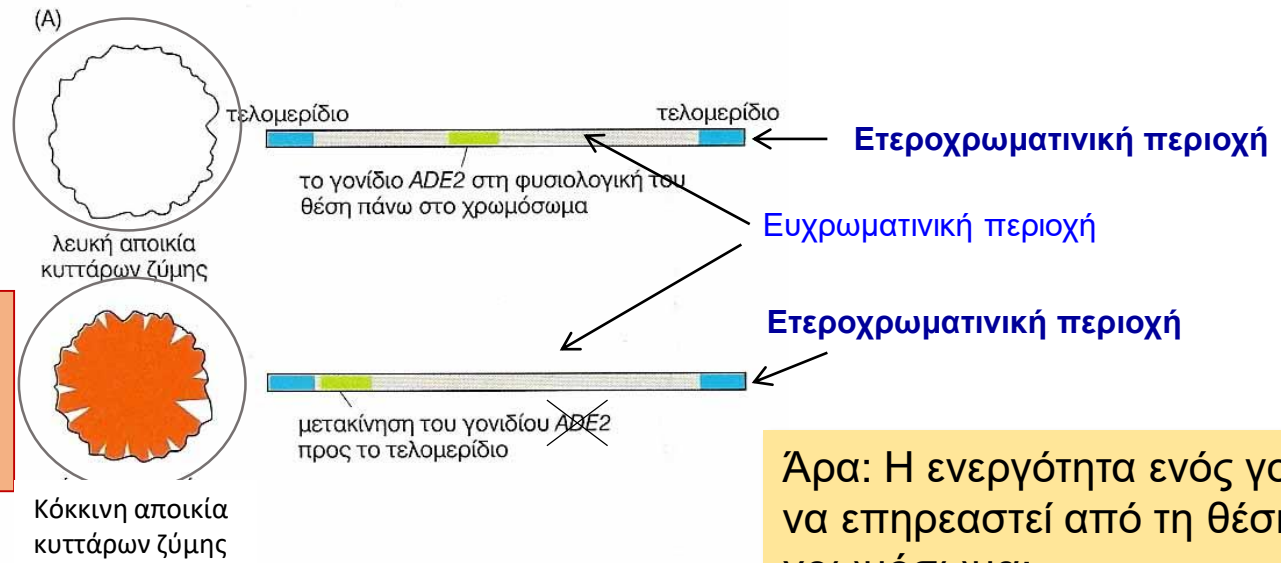
**Ευχρωματίνη (euchromatin):** χρωματινικές περιοχές με οργάνωση που κατά τη μεσόφαση επιτρέπει στα γονίδια να είναι ενεργά

**Ετεροχρωματίνη (heterochromatin):** χρωματινικές περιοχές με πιο συμπαγή οργάνωση → ανενεργά γονίδια

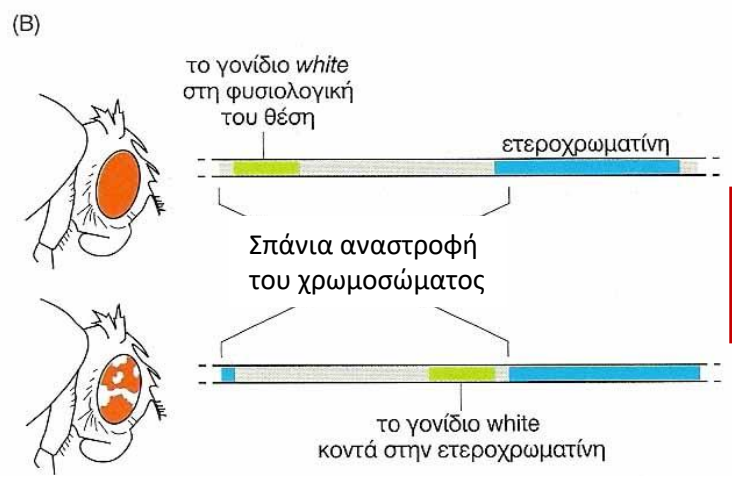


# Επηρεάζεται η ενεργότητα ενός γονιδίου από τη θέση του στο χρωμόσωμα ;

ADE2 → ένζυμο μεταβολισμού αδενίνης στο σακχαρομήκτα



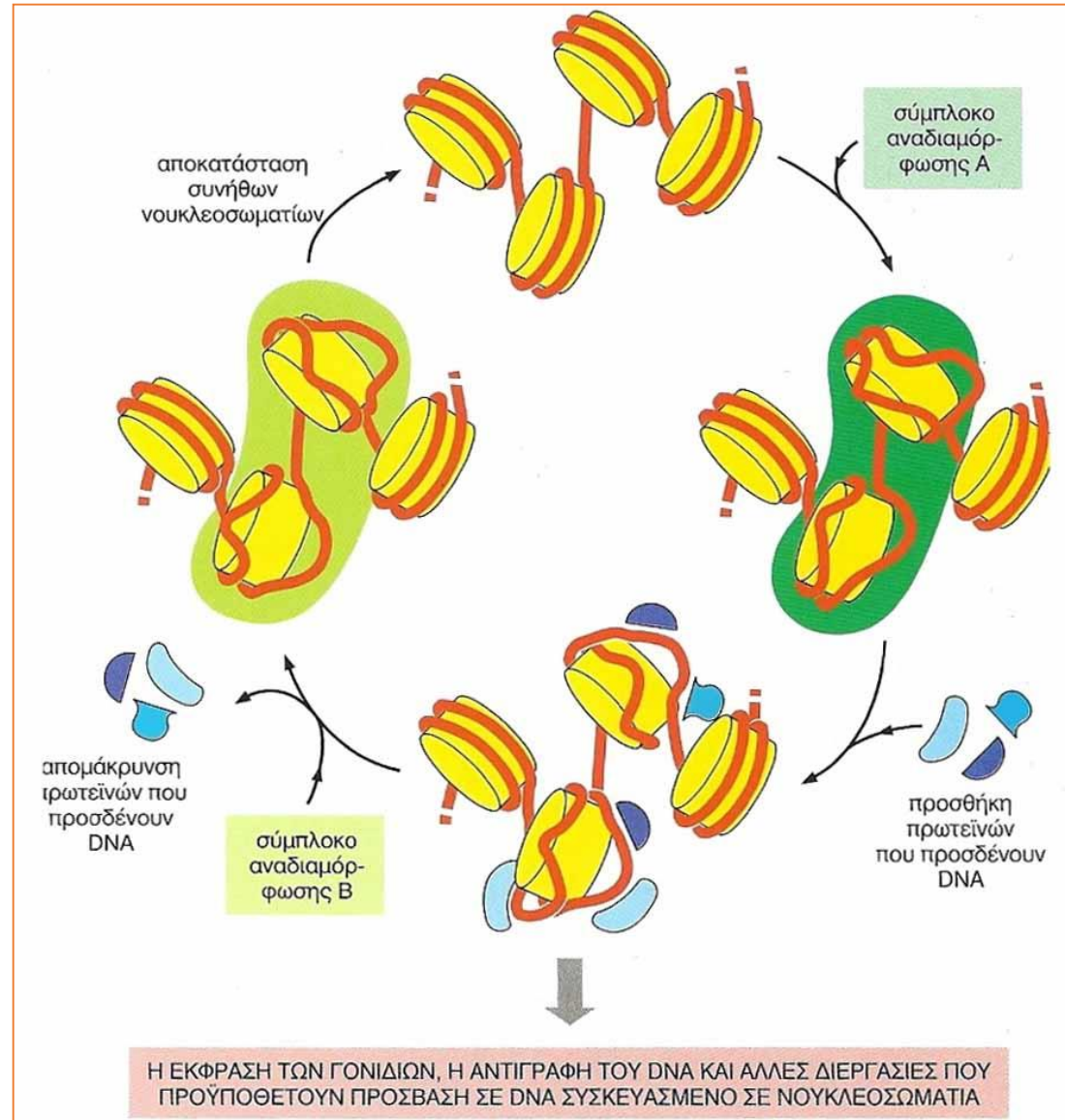
Άρα: Η ενεργότητα ενός γονιδίου μπορεί να επηρεαστεί από τη θέση του στο χρωμόσωμα:  
**Φαινόμενο θέσης – position effect**



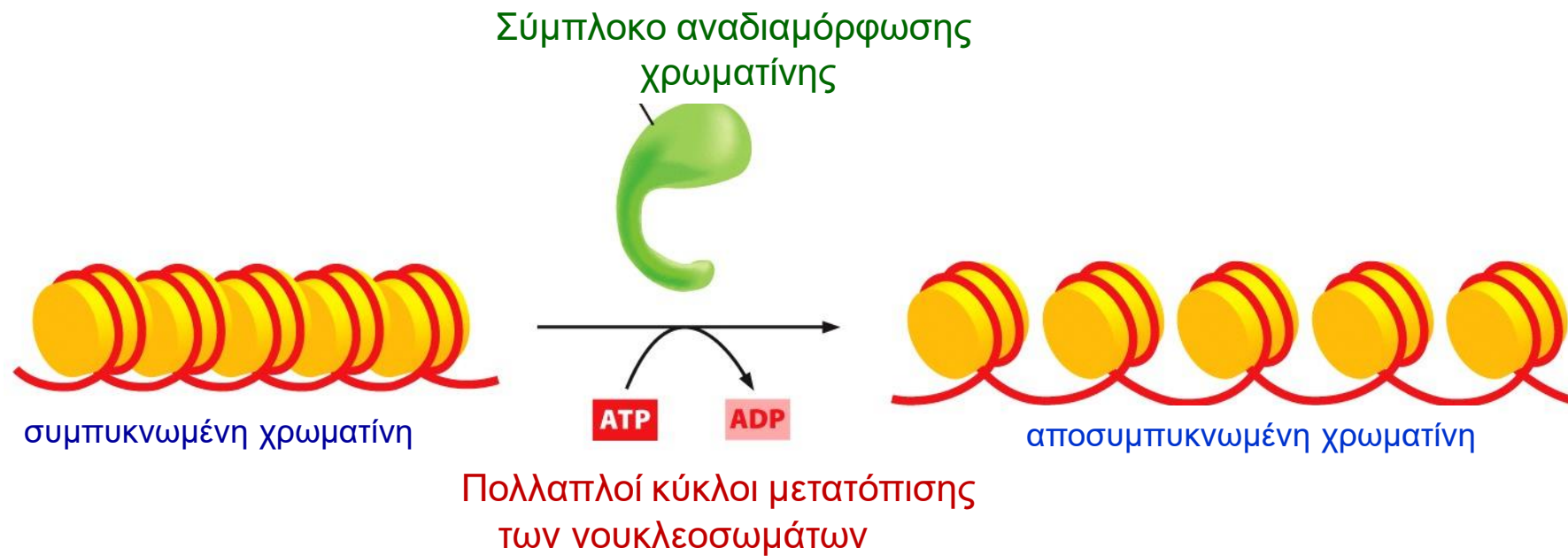
Το γονίδιο white ελέγχει το χρώμα των οματιδίων της δροσόφιλας ( $white^+$  = κόκκινο,  $white^-$  = λευκό)



# Η δυναμική κατάσταση και τα σύμπλοκα αναδιαμόρφωσης της χρωματίνης (chromatin remodeling complexes)



Σχηματική αναπαράσταση αναδιαμόρφωσης της χρωματίνης



# ANIMATIONS

Πως είναι πακεταρισμένο το DNA;

<https://www.youtube.com/watch?v=gbSIBhFwQ4s>

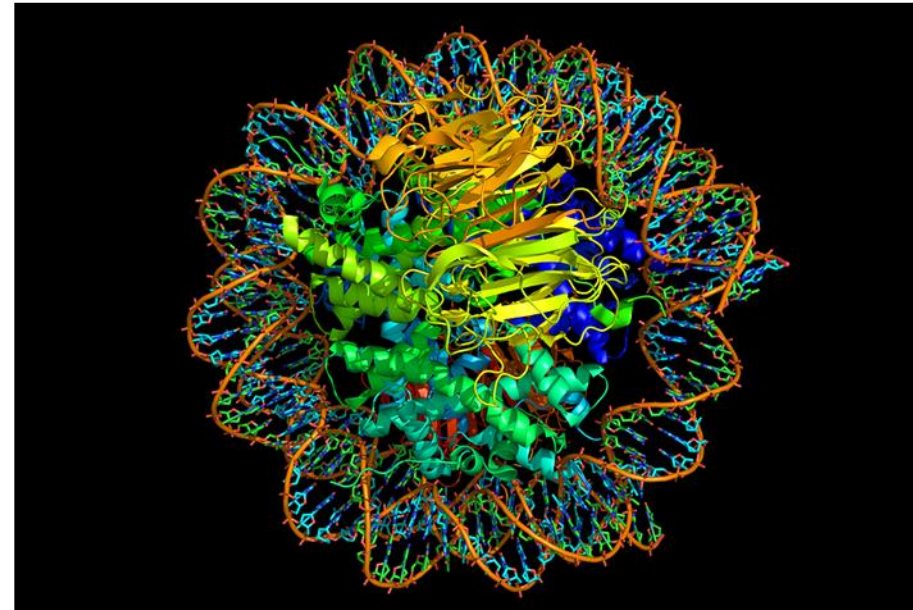
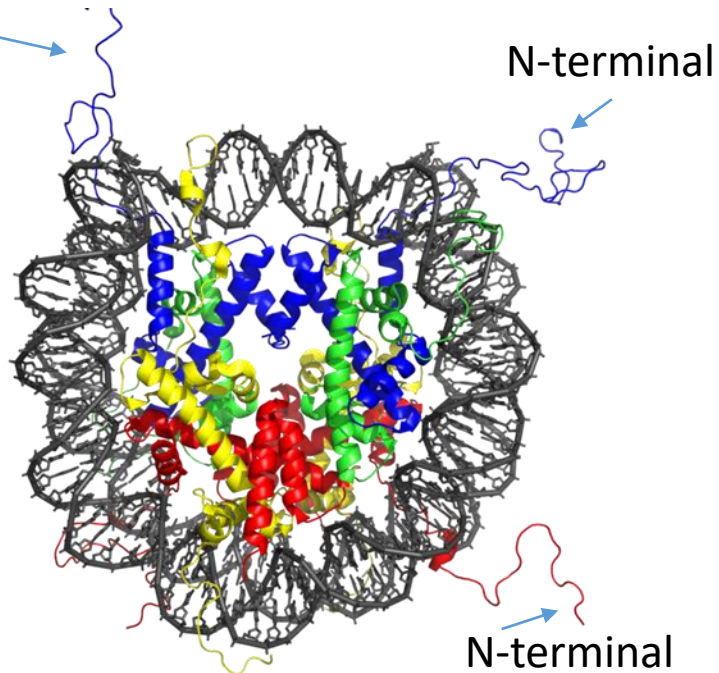
Χρωματίνη, ιστόνες και τροποποιήσεις

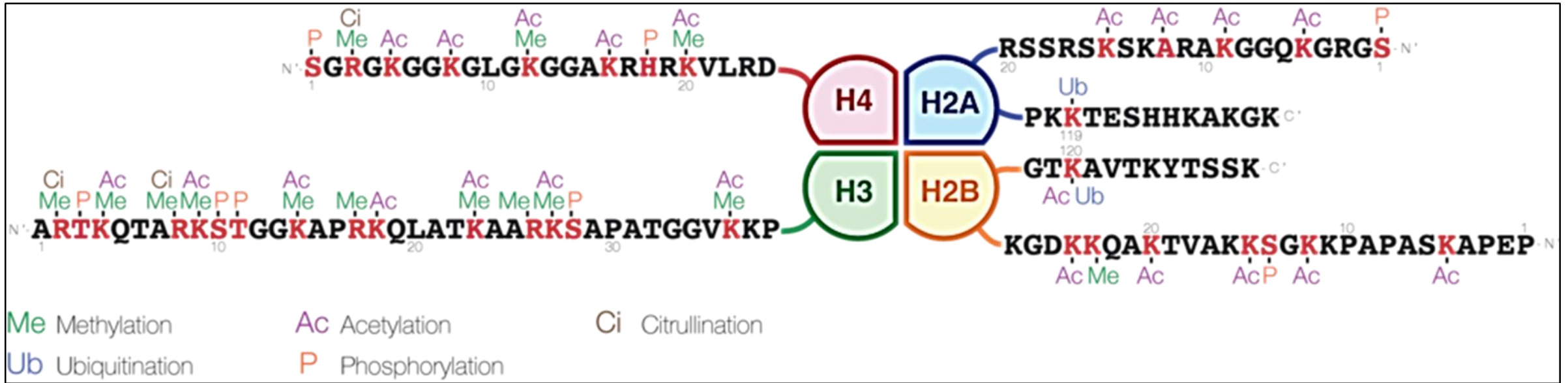
<https://www.youtube.com/watch?v=eYrQ0EhVCYA>

Πώς συμβάλλουν οι ιστόνες στην αναδιαμόρφωση της χρωματινικής δομής;

Με διάφορες καθορισμένες μετα-μεταφραστικές αντιστρεπτές τροποποιήσεις που υφίστανται στα αμινοτελικά ( $\text{NH}_2$ ) τους άκρα

N-terminal

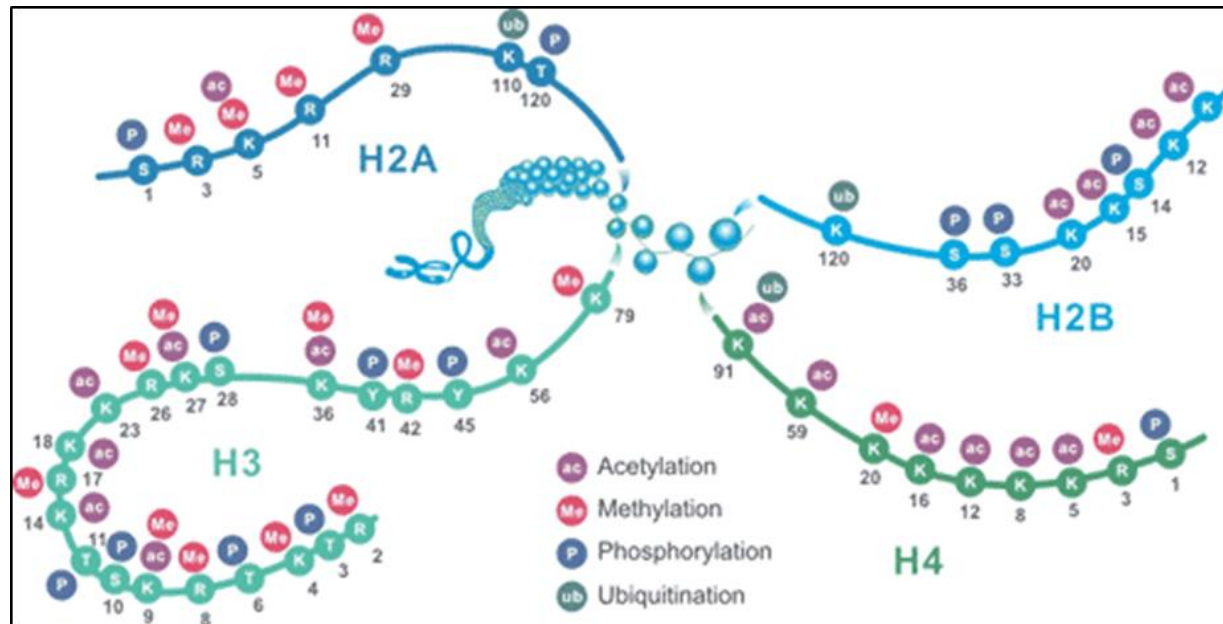




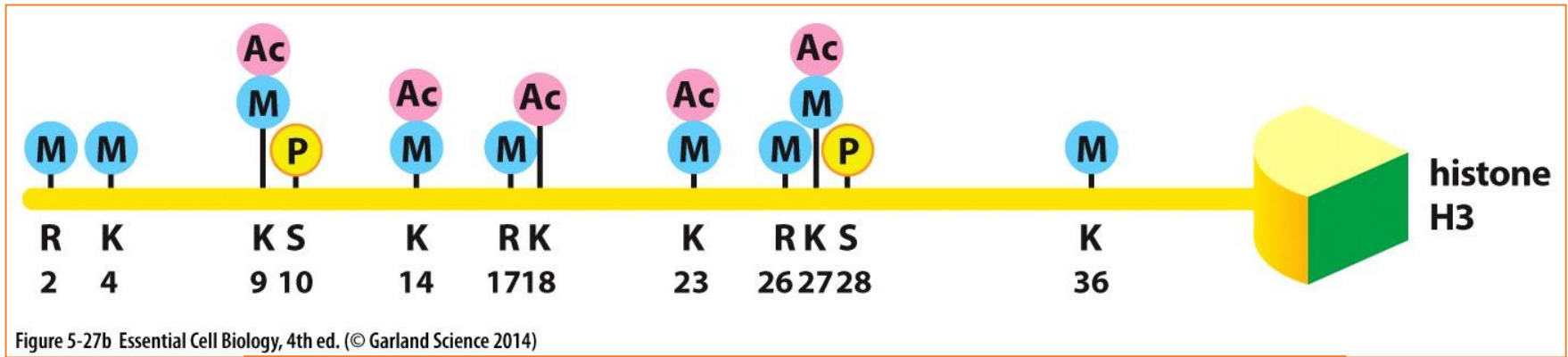
By Jonsprofile - Own work, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=18804494>

Me: μεθυλίωση  
 Ac: ακετυλίωση  
 Ub: ουβικουτινίωση  
 P: φωσφορυλίωση  
 Ci: κιτρουλινίωση

**K:** λυσίνη (Lys)  
**R:** αργινίνη (Arg)  
**S:** σερίνη (Ser)



# Κώδικας Ιστονών

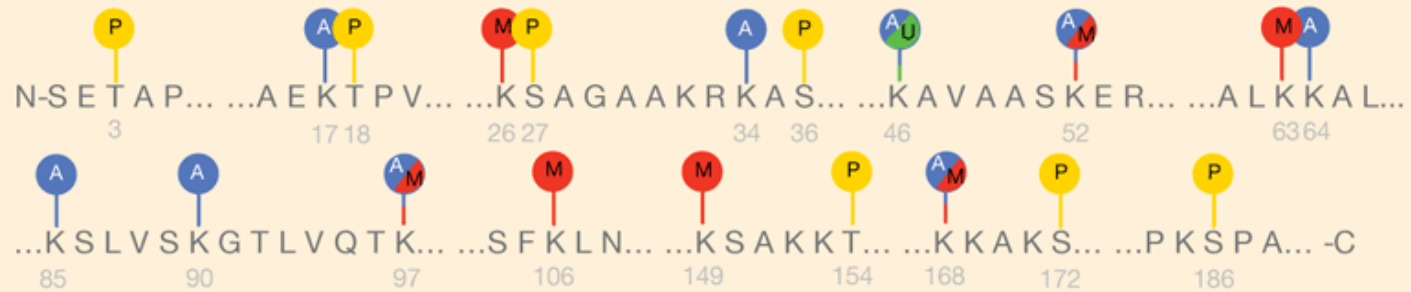


H3 histone modification state	meaning
<p>M K 9</p>	heterochromatin formation, gene silencing
<p>M Ac K K 4 9</p>	gene expression
<p>P Ac S K 10 14</p>	gene expression

Figure 5-27c Essential Cell Biology, 4th ed. (© Garland Science 2014)

# Κώδικας Ιστονών

H1.4



H2A



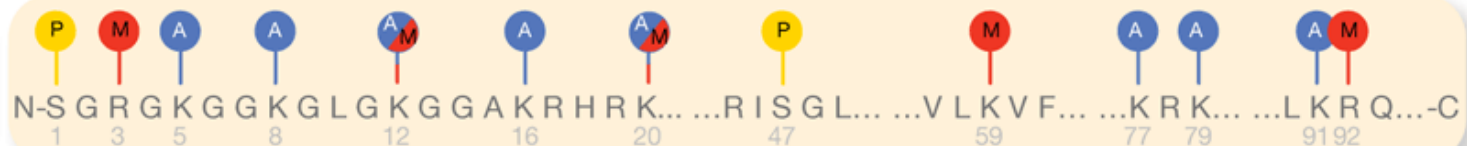
H2B



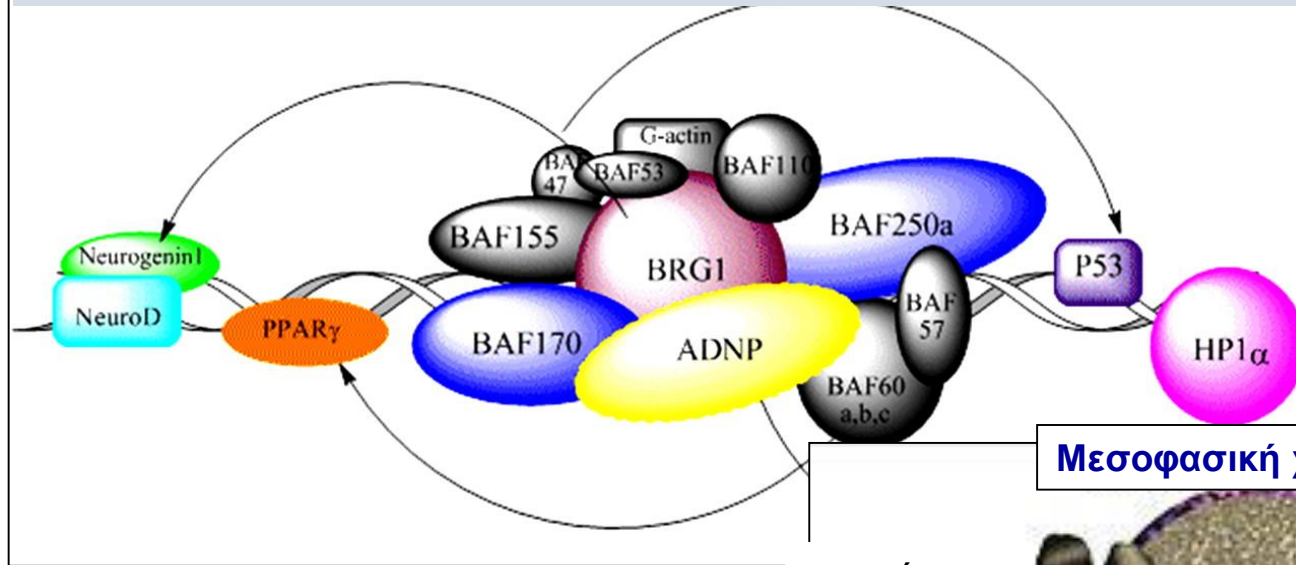
H3.1



H4



# Το σύμπλοκο SWI/SNF αναδιαμόρφωσης της χρωματίνης



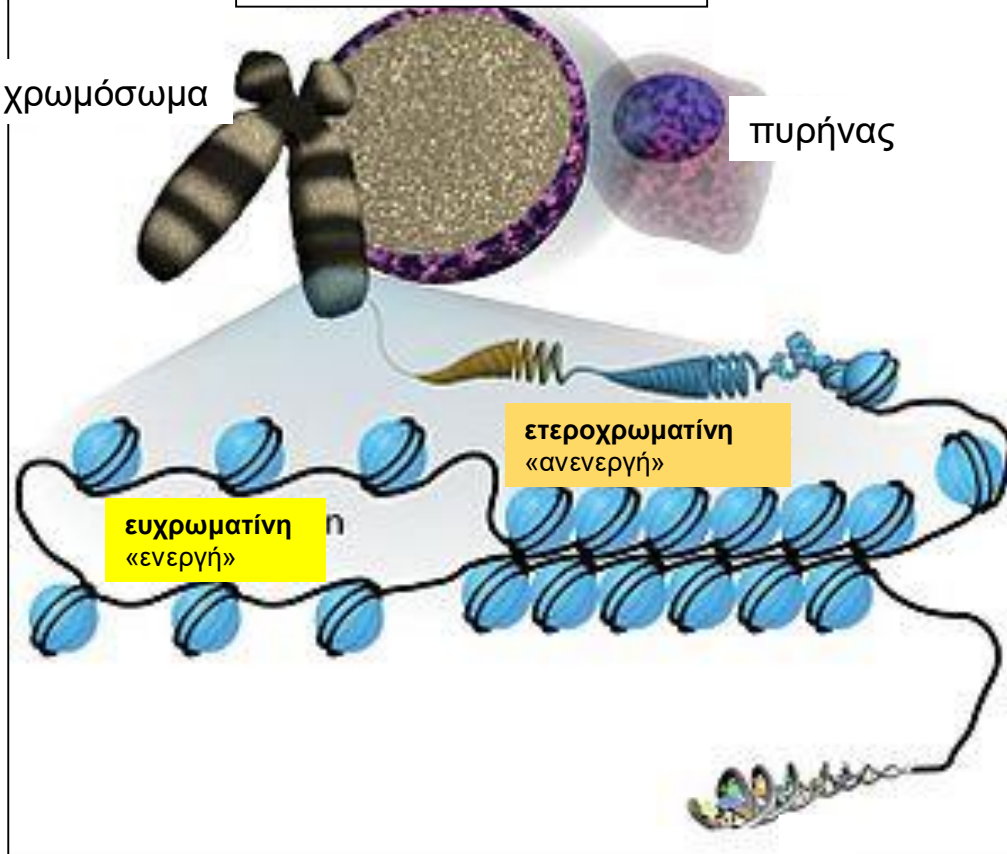
Μεσοφασική χρωματίνη

χρωμόσωμα

πυρήνας

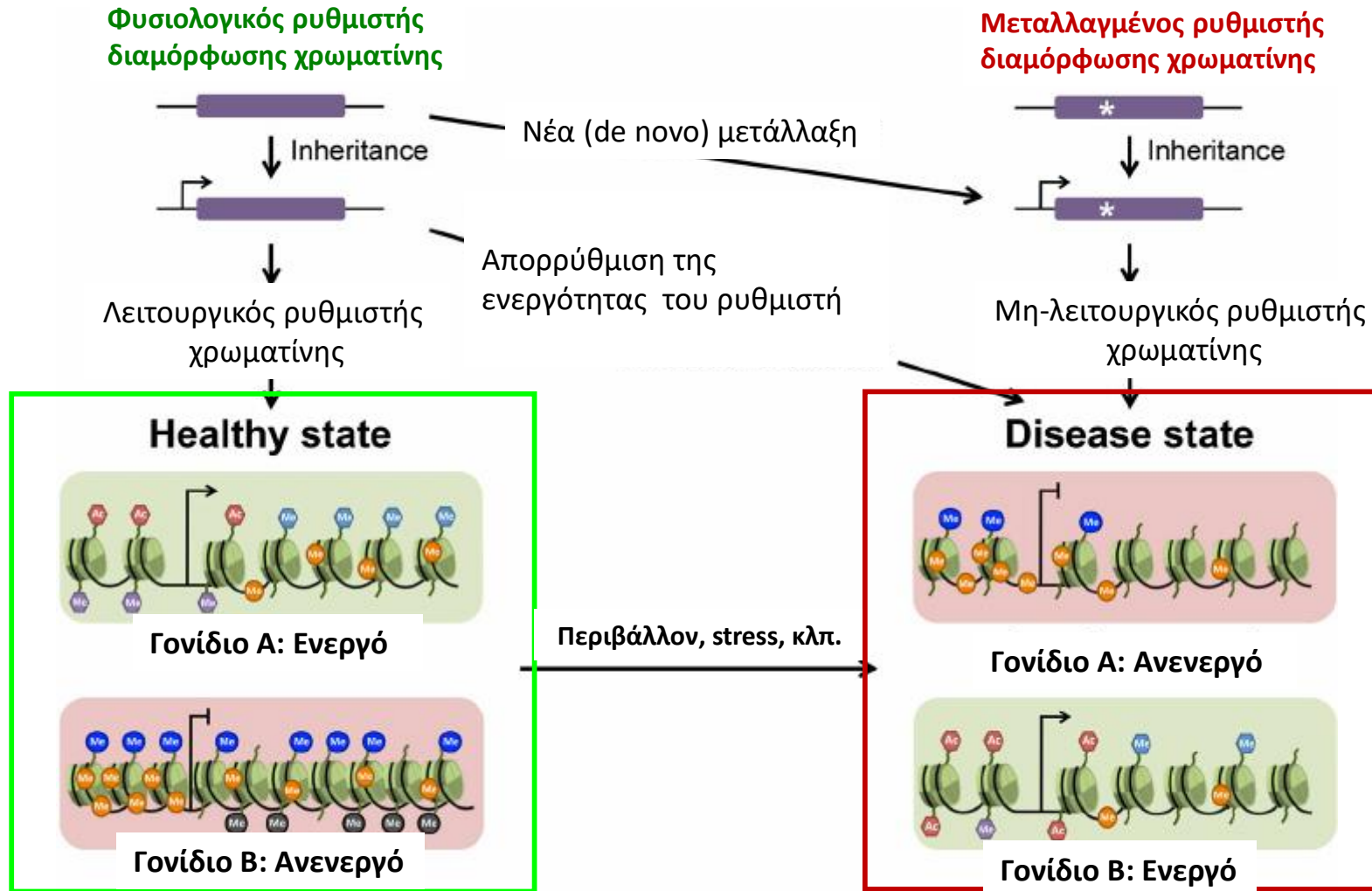
Αναδιαμόρφωση χρωματίνης  
Chromatin remodeling

<https://www.youtube.com/watch?v=4Z4KwuUfh0A>



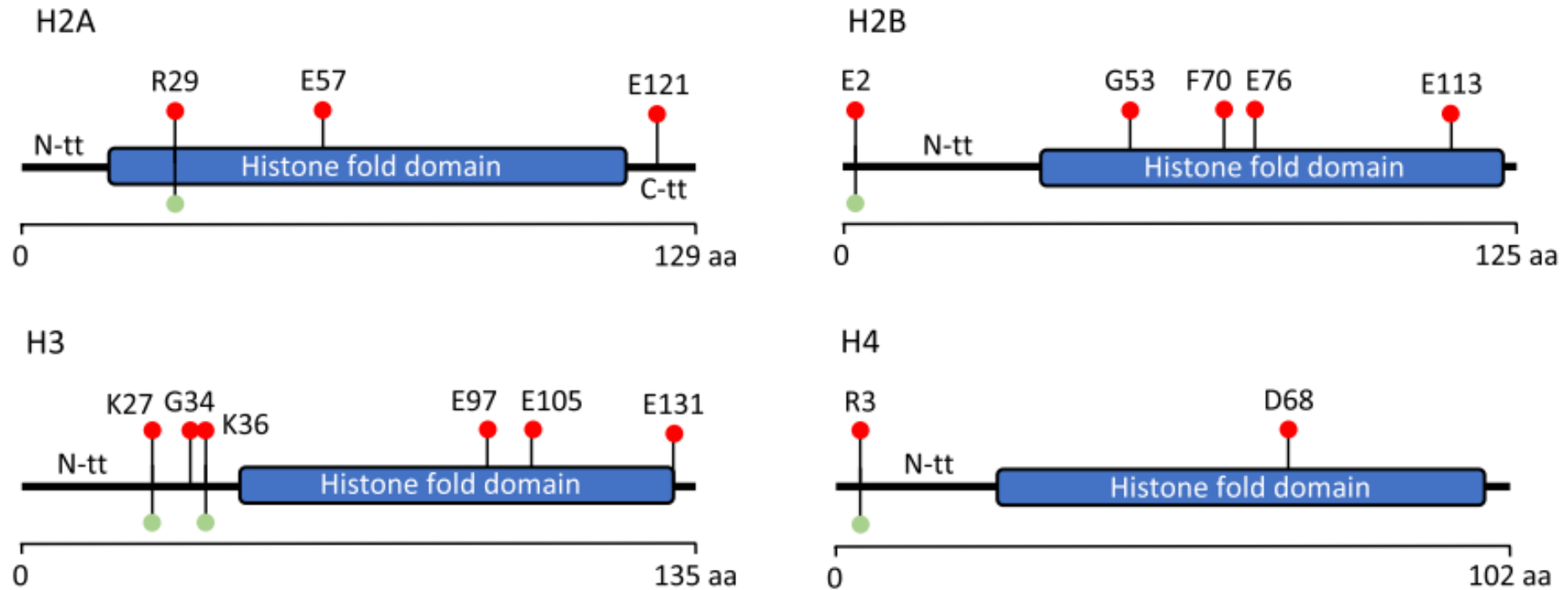


# Απορρύθμιση χρωματινικής οργάνωσης και νοσήματα



Chromatin deregulation in disease. Pathologies can result from changes in gene expression programs caused by **aberrant DNA methylation and histone modification patterns**. These changes can be caused by environmental stresses that affect the chromatin state, deregulated expression of wild type ( WT ) chromatin regulators, or as a result of mutations (either inherited or acquired de novo) in genes encoding chromatin regulatory proteins

## Αμινοξικές θέσεις ιστονών με παρερμηνεύσιμες μεταλλάξεις που σχετίζονται με καρκίνο



**Fig. 2** Localization of cancer-associated histone mutations. The most relevant somatic missense histone mutations for each core histone family are shown (red circles). Mutations were considered relevant depending on their recurrence in cross-cancer mutation summaries using cBioPortal and/or on the basis of the existence of studies that investigated their functional role. Globular domains are indicated by blue bars; sites of known PTMs are indicated by green circles. N-tt, N-terminal tail; C-tt, C-terminal tail

All three histone mutations (**H3K27M**, **H3K36M**, and **H3G34V/R**) identified result in amino acid substitution at/near a lysine residue that is a target of methylation.

Wan YCE, Liu J, Chan KM. Histone H3 Mutations in Cancer. *Curr Pharmacol Rep.* 2018;4(4):292-300. doi: 10.1007/s40495-018-0141-6. Epub 2018 Apr 26. PMID: 30101054; PMCID: PMC6061380.

## Προτεινόμενη εργασία

Για καλύτερη αφομοίωση του 3-ωρου μαθήματος «DNA & χρωμοσώματα» μπορείτε να γράψετε μια δική σας περίληψη ( ~ 500 λέξεις) που να περιλαμβάνει τα περιεχόμενα και τις βασικές έννοιες με βάση την παρουσίαση, τις δικές σας σημειώσεις και το αρχείο των εικόνων στο e-class

Για πιθανές ερωτήσεις / διευκρινήσεις επικοινωνήστε μαζί μου με e-mail

Ευχαριστώ για τη προσοχή σας!